



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Trametinib

Vom 17. März 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	18
5. Beschluss	20
6. Anhang	29
6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	29
B. Bewertungsverfahren	34
1. Bewertungsgrundlagen	34
2. Bewertungsentscheidung	34
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2 Nutzenbewertung	34
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	34
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
2.2.4 Therapiekosten	34
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	41
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	43

5.1	Stellungnahme von Novartis Pharma GmbH	43
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	82
5.3	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).....	106
5.4	Stellungnahme von Medac GmbH.....	114
5.5	Stellungnahme von Amgen GmbH	121
5.6	Stellungnahme von Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA.....	130
5.7	Stellungnahme von Roche Pharma AG	143
5.8	Stellungnahme von MSD Sharp & Dohme GmbH	151
5.9	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	155
D.	Anlagen.....	167
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	167
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	184

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Trametinib ist der 1. Oktober 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 18. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie eines vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO fest-

gelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Trametinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trametinib (Mekinist®) gemäß Fachinformation:

Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte [der Fachinformation] 4.4 und 5.1).

Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (siehe Abschnitt [der Fachinformation] 5.1.).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Trametinib (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Dabrafenib) zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Trametinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Nivolumab, Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib), Dabrafenib (als Monotherapie), Dacarbacin, Ipilimumab, Lomustin, Pembrolizuma, Vemurafenib

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung des Melanoms grundsätzlich die Resektion und/oder die Strahlentherapie in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

zu 3. Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Nivolumab: Beschluss vom 7. Januar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Vemurafenib: Beschluss vom 6. September 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Vemurafenib (erneute Bewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 6. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Interleukin-2: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 05. Mai 2015): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews. Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt. Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation die Wirkstoffe Ipilimumab und Dacarbazin in Betracht. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen

Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet) konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600-positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden. Vemurafenib wird als die Therapieoption mit der derzeit deutlich besseren Evidenz in der Erstlinientherapie gegenüber den anderen Therapieoptionen, zu denen auch Ipilimumab zählt, bewertet. Dabei wurden insbesondere auch die Ergebnisse aus den Nutzenbewertungen von Ipilimumab und Vemurafenib berücksichtigt. In der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Wirkstoff wurde diesbezüglich keine neue Evidenz eingebracht, die eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen würde, so dass für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanom Vemurafenib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trametinib wie folgt bewertet:

- a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat einen indirekten Vergleich der beiden Wirkstoffe vorgelegt. Der indirekte Vergleich kann jedoch aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In den für den indirekten Vergleich herangezogenen randomisierten, kontrollierten Studien (Trametinib: METRIC; Vemurafenib: BRIM 3) wurde im jeweiligen bewertungsrelevanten Kontrollarm nicht für alle eingeschlossenen Patienten dieselbe Vergleichstherapie angewendet (METRIC: Dacarbazin oder Paclitaxel; BRIM 3: Dacarbazin), sodass kein einheitlicher, gemeinsamer Brückenkomparator vorlag. Um dennoch einen Vergleich zu ermöglichen, wurden in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analyse Patienten der METRIC-Studie, die mit Paclitaxel behandelt wurden, nicht berücksichtigt. Der Ausschluss dieser Patienten erfolgte allerdings nur für den Vergleichsarm der Studie, da den Studienunterlagen nicht eindeutig zu entnehmen war, ob die Wahl des jeweils geeigneten Komparators (Dacarbazin oder Paclitaxel) bei Zuteilung zum Vergleichsarm vor oder nach der Randomisierung erfolgte. Da die Selektion der Teilpopulation nicht in beiden Studienarmen erfolgen konnte, war die ursprüngliche Randomisierung nicht aufrecht zu erhalten. Infolgedessen ist die Strukturgleichheit der Patientenpopulationen in den beiden Behandlungsarmen der METRIC-Studie nicht mehr gewährleistet und die Richtung der daraus resultierenden potenziellen Verzerrung nicht einschätzbar. Aus diesem Grund sind die vorgelegten Daten für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Somit liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens der Trametinib-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens der Kombination von Dabrafenib mit Trametinib legte der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, aktiv kontrollierten Studie COMBI-v (MEK116513) vor, in der die Dabrafenib-Trametinib-Kombination direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib verglichen wurde.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom und nachgewiesener BRAF-V600E- bzw. BRAF-V600K-Mutation eingeschlossen. Patienten mit einer vorangegangenen systemischen Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms im Stadium IIIc oder Stadium IV sind nicht in die Studie eingeschlossen worden – eine vorherige adjuvante (auch systemische) Therapie war jedoch kein Ausschlusskriterium. Laut Fachinformation besteht keine Einschränkung bezüglich der Vorbehandlung, da die Dabrafenib-Trametinib-Kombination für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen ist. Da die Studienpopulation ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten umfasst, wird das Anwendungsgebiet nicht vollständig abgedeckt. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.

In der durchgeführten Interimsanalyse der Studie zeigte sich, dass die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit überschritten wurde. Aus diesem Grund wurde die Studie am 14.07.2014 (1. Datenschnitt) vorzeitig beendet. Der 1. Datenschnitt stellt somit die finale konfirmatorische Auswertung zum Gesamtüberleben dar, wobei die Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens – laut Studienunterlagen jedoch nicht für weitere Endpunkte – nachbeobachtet wurden. Am 13.03.2015 erfolgte für den Endpunkt Gesamtüberleben eine nicht a priori geplante zusätzliche Auswertung. Diese wurde von der europäischen Zulassungsbehörde gefordert, da die auf dem 1. Datenschnitt basierenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben als unreif angesehen wurden. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren ca. 8 % der ursprünglich in den Vemurafenib-Arm randomisierten Patienten in den Kombinationsarm gewechselt.

Die mediane Behandlungsdauer der Population in der Studie COMBI-v unterschied sich deutlich zwischen den beiden Behandlungsarmen: Die Patienten wurden mit 10 Monaten im Kombinationsarm deutlich länger behandelt als im Vemurafenib-Arm mit 6 Monaten.

Zur medianen Beobachtungsdauer liegen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Angaben vor. Um eine Bewertung zu ermöglichen wurde die jeweilige Beobachtungsdauer abgeschätzt, was mit erheblichen Unsicherheiten einhergeht. Für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde von einer deutlich längeren Beobachtungsdauer im Kombinationsarm im Vergleich zum Vemurafenib-Arm ausgegangen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 und des 2. Datenschnitts vom 13.03.2015 herangezogen.

Für die Behandlung mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination zeigte sich für die Gesamtpopulation zum ersten Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Vemurafenib (Hazard Ratio (HR): 0,69, 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,53; 0,89]; $p = 0,005$), wobei die mediane Überlebenszeit im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde (95%-KI [18,3; n.e.]). Eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Dabrafenib-Trametinib-Arm zeigte sich gegenüber dem Vergleichsarm für die Gesamtpopulation auch zum zweiten Datenschnitt (HR: 0,66, 95%-KI [0,53; 0,81]; $p < 0,001$) mit einer medianen Überlebenszeit im Dabrafenib-Trametinib-Arm von 25,6 Monaten gegenüber 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm (Absolute Differenz: +7,6 Monate).

Diese Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet, womit auf Endpunktebene ein beträchtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib festgestellt wird.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab für beide Datenschnitte einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Demnach wiesen Frauen in beiden Datenschnitten bessere Ergebnisse auf als Männer: Das Hazard Ratio betrug für die Subgruppe der weiblichen Patienten im ersten Datenschnitt 0,46 (95%-KI [0,30; 0,71]; $p < 0,001$) und im zweiten Datenschnitt 0,48 (95%-KI [0,35; 0,67]; $p < 0,001$). Der Median der Überlebenszeit wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht gegenüber einer medianen Überlebenszeit im Vemurafenib-Arm von 17,2 Monaten zum ersten Datenschnitt und 16,7 Monaten zum zweiten Datenschnitt.

Für die Subgruppe der männlichen Patienten ergab die Subgruppenanalyse dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Vemurafenib-Arm; das Hazard Ratio betrug im ersten Datenschnitt 0,87 (95%-KI [0,62; 1,22]; $p = 0,420$) und im zweiten Datenschnitt 0,82 (95%-KI [0,62; 1,09]; $p = 0,168$). Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm versus Vemurafenib-Arm zum ersten Datenschnitt 18,3 versus 16,8 Monate im und zum zweiten Datenschnitt 20,7 versus 19,2 Monate.

Es besteht die Möglichkeit, dass geschlechtsassoziierte Unterschiede in Gewicht, Körpergröße und Kreatinin-Clearance Einfluss auf die Pharmakokinetik nehmen können. Da weibliche Patienten in der Regel ein geringeres Gewicht und eine etwas geringere Kreatinin-Clearance als Männer aufweisen, besteht bei weiblichen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Wirkstoffexposition. Solche Einflussfaktoren wären demnach geschlechtsassoziiert, jedoch nicht geschlechtsspezifisch im Sinne eines biologischen Geschlechtsmerkmals. In den Pharmakokinetik-Studien des pharmazeutischen Unternehmers zeigten sich Unterschiede bei der oralen Clearance zwischen weiblichen und männlichen Patienten sowie in Abhängigkeit vom Körpergewicht, jedoch wurden diese nicht als klinisch relevant erachtet. In der Folge wurde die Dabrafenib-Trametinib-Kombination mit einer einheitlichen Dosierung für männliche und weibliche Patienten zugelassen. Dosisanpassungen beispielsweise nach Körpergewicht oder Nierenfunktion sind laut Fachinformation nicht vorgesehen.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts verbliebener Unsicherheiten, insbesondere bezüglich weiterer möglicher geschlechtsassoziierter jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren, sowie einer Imbalance der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Studienarmen trotz Randomisierung, wurde der Zusatznutzen für diesen Endpunkt trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht auf der Grundlage der Gesamtpopulation bewertet. Die beobachtete Effektmodifikation wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet; hier verbleiben offene wissenschaftliche Fragestellungen.

Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 herangezogen.

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug für die Gesamtpopulation 11,4 Monate für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber 7,3 Monaten im Vermurafenib-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,56, 95%-KI [0,46; 0,69], $p < 0,001$). Auch beim PFS zeigte sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine signifikante geschlechtsspezifische Interaktion ($p < 0,001$): Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination bei weiblichen Patienten 15,6 Monaten (HR: 0,44, 95%-KI [0,32; 0,61]) und bei männlichen Patienten 9,5 Monate (HR: 0,65, 95%-KI [0,50; 0,85]).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender (radiologischer via MRT oder CT sowie photographischer) Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, operationalisiert über die Zeit bis zur Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik um mindestens 10 Punkte.

Für die Endpunkte Schmerzen (HR 0,61, 95%-KI [0,49; 0,76], $p < 0,001$), Schlaflosigkeit (HR 0,52, 95%-KI [0,40; 0,67], $p < 0,001$), Appetitverlust (HR 0,48, 95%-KI [0,37; 0,62], $p < 0,001$) und Diarrhö (HR 0,51, 95%-KI [0,40; 0,64], $p < 0,001$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (HR 0,78, 95%-KI [0,62; 0,99], $p < 0,039$) zeigte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Für den Endpunkt Obstipation (HR 1,41, 95%-KI [1,05; 1,90], $p < 0,023$) zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Es bleibt unklar, ob die Unterschiede bei den Endpunkten Obstipation, Übelkeit und Erbrechen klinisch relevant sind.

Für die Endpunkte Fatigue (HR 0,85, 95%-KI [0,71; 1,03], $p < 0,104$) und Dyspnoe (HR 0,84, 95%-KI [0,65; 1,08], $p < 0,179$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des EQ-5D)

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse war erforderlich, weil das Responsekriterium im Protokoll der Studie nicht präspezifiziert war, sondern post hoc festgelegt wurde. Durch die nachgereichte Sensitivitätsanalyse, in der die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte betrachtet wurde, bestätigte sich die Robustheit der Ergebnisse, sodass der Endpunkt herangezogen werden konnte. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR 0,62, 95%-KI [0,49; 0,77]; $p < 0,001$).

In der Gesamtschau der Endpunkte zur Morbidität ergibt sich in Anbetracht der Ergebnisse zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des EQ-5D) ein be-

trächtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib für die gesamte Patientenpopulation.

Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 herangezogen.

EORTC-QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben, operationalisiert über die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Für alle 6 untersuchten Funktionsskalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: globaler Gesundheitszustand (HR 0,64, 95%-KI [0,51; 0,79]; $p < 0,001$), körperliche Funktion (HR 0,66, 95%-KI [0,53; 0,83]; $p < 0,001$), Rollenfunktion (HR 0,69, 95%-KI [0,56; 0,85]; $p < 0,001$), emotionale Funktion (HR 0,70, 95%-KI [0,54; 0,91]; $p < 0,001$), kognitive Funktion (HR 0,77, 95%-KI [0,62; 0,96]; $p < 0,001$) und soziale Funktion (HR 0,59, 95%-KI [0,47; 0,73]; $p < 0,001$).

FACT-M

Zur Erfassung der Lebensqualität zog der pharmazeutische Unternehmer zudem die melanomspezifische Subskala des FACT-M-Fragebogen heran. Der FACT-M besteht aus 4 allgemeinen gesundheitsbezogenen Subskalen (physisches, soziales, emotionales und funktionales Wohlbefinden), einer melanomspezifischen Subskala und einer Subskala zur chirurgischen Melanombehandlung. Da jedoch nicht hinreichend begründet wurde, inwieweit die alleinige Auswertung der melanomspezifischen Subskala des FACT-M repräsentativ für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Melanompatienten ist, konnte diese bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden.

In der Gesamtschau der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib für die gesamte Patientenpopulation.

Nebenwirkungen

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 herangezogen. Die im Nachgang zur mündlichen Anhörung seitens des pharmazeutischen Unternehmers nachgereichten Analysen der unerwünschten Ereignisse zum 2. Datenschnitt bestätigen weitestgehend die vorliegenden Ergebnisse, wurden jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da eine Nachbeobachtung von Endpunkten außerhalb des Gesamtüberlebens laut Studienunterlagen über den 1. Datenschnitt hinaus nicht erfolgen sollte.

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen wurden für die Bewertung der Nebenwirkungen – mit Ausnahme der spezifischen UE Fieber und Schüttelfrost – zeitadjustierte Analysen herangezogen, wobei bei den jeweiligen Endpunkten die Zeit bis zum ersten Ereignis gemessen wurde.

SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (SUE: HR 1,03, 95%-KI [0,80; 1,32], $p < 0,819$; Abbruch wegen UE: HR 1,01, 95%-KI [0,66; 1,55], $p < 0,957$). Es ergibt sich kein Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Beim Endpunkt UE CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination (HR 0,65, 95%-KI [0,53; 0,78], $p < 0,001$).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Der Endpunkt gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen zeigte einen statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination (HR 0,17, 95%-KI [0,12; 0,24], $p < 0,001$).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Auch für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination (HR 0,29, 95%-KI [0,24; 0,35], $p < 0,001$).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Der Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination (HR 0,48, 95%-KI [0,40; 0,59], $p < 0,001$).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Die Ergebnisse zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination (HR 1,36, 95%-KI [1,04; 1,78], $p < 0,023$).

Weitere spezifische UE (Fieber und Schüttelfrost)

Für Fieber und Schüttelfrost zeigte sich ein potenziell bedeutsamer Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen, der jedoch aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungszeiten in beiden Behandlungsarmen und dem Fehlen von Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte auf Basis der naiven Proportionen nur qualitativ interpretierbar war. Unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombination traten die Ereignisse Fieber (53% versus 21% der Patienten) und Schüttelfrost (31% versus 8% der Patienten) bei mehr Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib auf. Es ist unklar, in welchem Ausmaß der Unterschied auf die längeren Beobachtungszeiten zurückzuführen ist. jedoch ist er möglicherweise nicht vollständig durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten erklärbar.

Daher kann ein geringerer Nutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination für die unerwünschten Ergebnisse Fieber und Schüttelfrost nicht vollständig ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau aller Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen überwiegend positive Effekte für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib vor, insbesondere in der bedeutsamen Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3). Zudem zeigen sich für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination deutlich weniger unerwünschte Ereignisse, die als „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ klassifiziert wurden (übergeordnete Systemorganklasse [SOC] nach MedDRA) und denen in der Vemurafenib-Therapie in Bezug auf das Auftreten von Sekundärmalignomen eine besondere Relevanz zukommt. Unter dieser übergeordneten Kategorie subsummiert sind sowohl maligne, nicht sicher abgrenzbare als auch gutartige Neubildungen. Für den Endpunkt „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Medi-

astinums“ zeigt sich ein Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib. Zudem zeigt sich bei den weiteren spezifischen unerwünschten Ereignissen (Fieber und Schüttelfrost), bei einer nur qualitativen Interpretationsmöglichkeit, ein potenzieller Nachteil für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Bei „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ (SUE) und „Abbruch wegen UE“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unter Abwägung des Schweregrades der Nebenwirkungen und der klinischen Relevanz überwiegen in der Gesamtschau die positiven Effekte deutlich. Der G-BA stellt in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib fest.

Gesamtbewertung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombination von Trametinib mit Dabrafenib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, dem insbesondere eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer als auch eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der krankheitsbedingten Symptomatik, bei zugleich positiven Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen zugrunde liegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können in der vorliegenden Bewertung maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde für den 1. Datenschnitt als niedrig eingestuft. Aufgrund des Behandlungswechsels von 8% der Patienten aus dem Interventionsarm in den Vemurafenib-Arm wird das Verzerrungspotenzial für den nachfolgenden zweiten Datenschnitt als potenziell hoch angesehen. Da der erlaubte Behandlungswechsel die Ergebnisse wahrscheinlich zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination verzerrte, ist eher von einer Unterschätzung des Überlebensvorteils der Kombinationstherapie auszugehen. Aus diesem Grund führt das erhöhte Verzerrungspotenzial für den 2. Datenschnitt nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Das Verzerrungspotenzial für die Morbiditätsendpunkte Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen mit subjektiver Komponente ist aufgrund des offenen Studiendesigns, der unterschiedlich langen medianen Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen als potenziell hoch anzusehen. Daher wird die Aussagekraft der patientenberichteten Endpunkte in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und einem Teil der Nebenwirkungen als eingeschränkt angesehen. Die auf der unterschiedlich langen medianen Beobachtungsdauer basierende Verzerrung der SUE und der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 erfolgte zuungunsten des Interventionsarms, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können.

In Abwägung der erörterten Aspekte wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse in der vorliegenden Bewertung als Hinweis eingestuft.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss unverändert die Anzahl von ca. 1 400 Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-mutiertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ zugrunde (vgl. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib vom 3. April 2014 / Vemurafenib vom 6. März 2014 / Vemurafenib vom 6. September 2012). Die Anzahl von 1 400 Patienten gründet sich auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13.06.2012) als plausibel erachteten Untergrenze von 1 382 Patienten in der GKV für die Zielpopulation.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mekinist® (Wirkstoff: Trametinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Januar 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169657.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trametinib sollte durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Vor der Einnahme von Trametinib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

In der Studie COMBI-v wurden gemäß den Einschlusskriterien nur Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) BRAF V600E/K-positivem Melanom untersucht. Gemäß den Ausschlusskriterien wurden Patienten, die für das nicht-resezierbare (Stadium IIIc) oder metastasierte (Stadium IV) Melanom medikamentös vorbehandelt wurden nicht untersucht.

Die genannte Patientengruppe ist zwar vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst, da diese jedoch in der COMBI-v-Studie nicht untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der Trametinib-Dabrafenib-Kombination für diese Patienten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2016).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

a) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trametinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dabrafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

b) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trametinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

a) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Trametinib	2 mg	1 x 2 mg	1 x 2 mg	365	365 Tabletten mit 2 mg
Dabrafenib	75 mg	2 x 150 mg	4 x 75 mg	365	1460 Tabletten mit 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Vemurafenib	240 mg	2 x 960 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabletten mit 240 mg

b) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Trametinib	2 mg	1 x 2 mg	1 x 2 mg	365	365 Tabletten mit 2 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Vemurafenib	960 mg	2 x 960 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabletten mit 240 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Trametinib	9156,63 € 2 mg, 30 Tabletten	8635,20 € [1,77 € ² ; 519,66 € ³]
Dabrafenib	7936,81 € 75 mg, 120 Hartkapseln	7 485,04 € [1,77 € ² ; 450,00 € ³]
Vemurafenib	1 892,20 € 240 mg, 56 Tabletten	1 785,64 € [1,77 € ² , 104,79 € ³]

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. März 2013 eingegangen am 4. März 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 17. April 2013 statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. April 2014 eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt. Mit Schreiben vom 28. April 2014 hat die Geschäftsstelle des G-BA den pharmazeutischen Unternehmer über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. August 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 18. September 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Trametinib ist der 1. Oktober 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. September 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Trametinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Dezember 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Januar 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Februar 2016 statt.

Mit Schreiben vom 9. Februar 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. Februar 2016 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. März 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2014	Änderung der zweckmäßigen Vergleichsthera- pie
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2015	Feststellung der formalen Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. Februar 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhö- rung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2016 9. Februar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Be- wertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Februar 2016 1. März 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. März 2016	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	17. März 2016	Beschlussfassung über die Änderung der An- lage XII AM-RL

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trametinib

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Februar 2016 (BAnz AT 05.04.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Trametinib wie folgt ergänzt:

Trametinib

Beschluss vom: 17. März 2016

In Kraft getreten am: 17. März 2016

BAnz AT 18.04.2016 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Trametinib ist angezeigt in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).¹

Trametinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (siehe Abschnitt 5.1).²

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

¹ Gemäß Zulassung vom 25. August 2015.

² Gemäß Zulassung vom 30. Juni 2014.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

- b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Studie COMBI-v: Trametinib + Dabrafenib vs. Vemurafenib³

Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafe- nib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Über- lebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Über- lebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt (17.04.2014)	352	n. e. [18,3; n. e.] 100 (28)	352	17,2 [16,4; n. e.] 122 (35)	HR: 0,69 [0,53; 0,89] 0,005
2. Datenschnitt ^a (13.03.2015)	352	25,6 [22,6; n. e.] 155 (44)	352	18,0 [15,6; 20,7] 194 (55)	HR: 0,66 [0,53; 0,81] < 0,001 AD: +7,6 Monate

(Fortsetzung)

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-40), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ^{c, d}	352	11,4 [9,9; 14,9] 166 (47)	352	7,3 [5,8; 7,8] 217 (62)	HR: 0,56 [0,46; 0,69] < 0,001 AD: +4,1 Monate
Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung) (EORTC QLQ-C30) ^{c, e}					
Fatigue	352	5,3 [3,7; 5,6] 209 (59)	352	3,7 [2,1; 5,6] 214 (61)	HR: 0,85 [0,71; 1,03] 0,104
Übelkeit und Erbrechen	352	15,6 [11,0; n. e.] 137 (39)	352	9,3 [7,4; n. e.] 148 (42)	HR: 0,78 [0,62; 0,99] 0,039 AD: +6,3 Monate
Schmerzen	352	13,6 [9,4; n. e.] 140 (40)	352	5,8 [5,6; 7,7] 171 (49)	HR: 0,61 [0,49; 0,76] < 0,001 AD: +7,8 Monate
Dyspnoe	352	n. e. [15,6; n. e.] 115 (33)	352	n. e. [9,6; n. e.] 121 (34)	HR: 0,84 [0,65; 1,08] 0,179
Schlaflosigkeit	352	n. e. [15,7; n. e.] 105 (30)	352	8,3 [7,3; n. e.] 152 (43)	HR: 0,52 [0,40; 0,67] < 0,001
Appetitverlust	352	n. e. [n. e.; n. e.] 101 (29)	352	9,2 [5,6; n. e.] 154 (44)	HR: 0,48 [0,37; 0,62] < 0,001
Obstipation	352	n. e. [13,0; n. e.] 110 (31)	352	n. e. [n. e.; n. e.] 73 (21)	HR: 1,41 [1,05; 1,90] 0,023
Diarrhö	352	18,5 [11,1; 18,5] 131 (37)	352	5,6 [4,3; 7,4] 181 (51)	HR: 0,51 [0,40; 0,64] < 0,001 AD: +12,9 Monate
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^{c, e}					
	352	12,9 [11,0; n. b.] 137 (39)	352	6,5 [5,6; 8,3] 172 (49)	HR: 0,62 [0,49; 0,77] < 0,001 AD: +6,4 Monate

Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung) ^{c, e}					
globaler Gesundheitsstatus	352	11,1 [8,8; n. e.] 151 (43)	352	5,6 [4,0; 7,4] 181 (51)	HR: 0,64 [0,51; 0,79] < 0,001 AD: +5,5 Monate
körperliche Funktion	352	15,2 [10,2; n. e.] 133 (38)	352	7,4 [5,6; 11,0] 159 (45)	HR: 0,66 [0,53; 0,83] < 0,001 AD: +7,8 Monate
Rollenfunktion	352	9,2 [7,4; 12,45] 169 (48)	352	5,6 [3,8; 5,9] 191 (54)	HR: 0,69 [0,56; 0,85] < 0,001 AD: +3,6 Monate
emotionale Funktion	352	n. e. [15,7; n. e.] 103 (29)	352	13,3 [9,2; n. e.] 118 (34)	HR: 0,70 [0,54; 0,91] 0,008
kognitive Funktion	352	9,4 [7,5; n. e.] 155 (44)	352	7,4 [5,6; 9,3] 165 (47)	HR: 0,77 [0,62; 0,96] 0,020 AD: +2 Monate
soziale Funktion	352	12,3 [9,5; n. e.] 145 (41)	352	5,6 [4,6; 6,8] 191 (54)	HR: 0,59 [0,47; 0,73] < 0,001 AD: +6,7 Monate

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Nebenwirkungen^c (Zeit bis zum ersten Ereignis)					
UE	350	0,3 [0,2; 0,4] 343 (98)	349	0,2 [0,1; 0,2] 345 (99)	–
SUE	350	n. e. [n. e.; n. e.] 131 (37)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 122 (35)	HR: 1,03 [0,80; 1,32] 0,819
Abbruch wegen UE	350	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (13)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 41 (12)	HR: 1,01 [0,66; 1,55] 0,957
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	350	10,1 [6,2; 12,2] 186 (53)	349	2,7 [1,8; 3,6] 224 (64)	HR: 0,65 [0,53; 0,78] < 0,001 AD: +7,4 Monate
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	350	3,6 [2,5; 4,9] 220 (63)	349	0,3 [0,3; 0,3] 317 (91)	HR: 0,29 [0,24; 0,35] < 0,001 AD: +3,3 Monate
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	350	10,0 [6,4; 14,7] 176 (50)	349	1,0 [0,7; 1,5] 248 (71)	HR: 0,48 [0,40; 0,59] < 0,001 AD: +9 Monate
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	350	n. e. [n. e.; n. e.] 127 (36)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 94 (27)	HR: 1,36 [1,04; 1,78] 0,023
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	350	n. e. [n. e.; n. e.] 34 (10)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (42)	HR: 0,17 [0,12; 0,24] < 0,001

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Spezifische UE f				
Fieber (PT) ^g	350	184 (53) ^h	349	73 (21) ^h
Schüttelfrost (PT)	350	110 (31) ⁱ	349	27 (8) ⁱ
<p>a: Dieser Datenschnitt war nicht prädefiniert, wurde aber von der Zulassungsbehörde zusätzlich angefordert.</p> <p>b: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>c: Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 17.04.2014.</p> <p>d: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>e: Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>f: Die dargestellten Nebenwirkungen sind aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer in beiden Studienarmen (10 vs. 6 Monate) nur qualitativ bewertbar.</p> <p>g: Im Studienbericht gab es für Fieber eine weitere Operationalisierung unter dem Begriff Pyrexia, die die folgenden PT enthielt: Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Körpertemperatur erhöht und Hyperthermie. Es zeigten sich dabei folgende Ergebnisse: 200 Patienten (57 %) im Kombinationsarm und 89 Patienten (26 %) im Vemurafenibarm.</p> <p>h: Darunter befanden sich im Kombinationsarm 49 Patienten (14 %) und im Vemurafenibarm 6 Patienten (2 %) mit SUE.</p> <p>i: Darunter befanden sich im Kombinationsarm 13 Patienten (4 %) und im Vemurafenibarm kein Patient mit SUE.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: preferred term (bevorzugter Begriff); QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus</p>				

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) und b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom; sowohl Trametinib-Monotherapie als auch Trametinib in Kombination mit Dabrafenib:

ca.1400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mekinist® (Wirkstoff: Trametinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Januar 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169657.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trametinib sollte durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Vor der Einnahme von Trametinib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib wurde bei Patienten mit Melanom, das bezüglich der BRAF-V600-Mutation negativ getestet wurde, nicht geprüft.

Vorbehandelte Patienten wurden in der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie nicht untersucht.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trametinib	105 061,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vemurafenib	93 108,37 €

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2016, nach Abzug der gesetzlich vorgegebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trametinib + Dabrafenib	196 129,59 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vemurafenib	93 108,37 €

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2016, nach Abzug der gesetzlich vorgegebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. März 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 18. April 2016
BAnz AT 18.04.2016 B2
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Trametinib**

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Februar 2016 (BAnz. AT 05.04.2016 B3), wie folgt zu ändern:

L

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Trametinib wie folgt ergänzt:

Trametinib

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Trametinib ist angezeigt in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe die Nummern 4.4 und 5.1).¹

Trametinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe die Nummern 4.4 und 5.1). Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (siehe Nummer 5.1).²

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

- b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Studie COMBI-v: Trametinib + Dabrafenib vs. Vemurafenib³

¹ Gemäß Zulassung vom 25. August 2015.

² Gemäß Zulassung vom 30. Juni 2014.

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-40), sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt (17.04.2014)	352	n. e. [18,3; n. e.] 100 (28)	352	17,2 [16,4; n. e.] 122 (35)	HR: 0,69 [0,53; 0,89] 0,005
2. Datenschnitt* (13.03.2015)	352	25,6 [22,6; n. e.] 155 (44)	352	18,0 [15,6; 20,7] 194 (55)	HR: 0,66 [0,53; 0,81] < 0,001 AD: +7,6 Monate
Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ^{a, d}	352	11,4 [9,9; 14,9] 166 (47)	352	7,3 [5,8; 7,8] 217 (62)	HR: 0,56 [0,46; 0,69] < 0,001 AD: +4,1 Monate
Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung) (EORTC QLQ-C30) ^{e, *}					
Fatigue	352	5,3 [3,7; 5,6] 209 (59)	352	3,7 [2,1; 5,6] 214 (61)	HR: 0,85 [0,71; 1,03] 0,104
Übelkeit und Erbrechen	352	15,6 [11,0; n. e.] 137 (39)	352	9,3 [7,4; n. e.] 148 (42)	HR: 0,78 [0,62; 0,99] 0,039 AD: +6,3 Monate
Schmerzen	352	13,6 [9,4; n. e.] 140 (40)	352	5,8 [5,6; 7,7] 171 (49)	HR: 0,61 [0,49; 0,76] < 0,001 AD: +7,8 Monate
Dyspnoe	352	n. e. [15,6; n. e.] 115 (33)	352	n. e. [9,6; n. e.] 121 (34)	HR: 0,84 [0,65; 1,08] 0,179
Schlaflosigkeit	352	n. e. [15,7; n. e.] 105 (30)	352	8,3 [7,3; n. e.] 152 (43)	HR: 0,52 [0,40; 0,67] < 0,001
Appetitverlust	352	n. e. [n. e.; n. e.] 101 (29)	352	9,2 [5,6; n. e.] 154 (44)	HR: 0,48 [0,37; 0,62] < 0,001
Obstipation	352	n. e. [13,0; n. e.] 110 (31)	352	n. e. [n. e.; n. e.] 73 (21)	HR: 1,41 [1,05; 1,90] 0,023



Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Dianzhö	352	18,5 [11,1; 18,5] 131 (37)	352	5,6 [4,3; 7,4] 181 (51)	HR: 0,51 [0,40; 0,64] < 0,001 AD: +12,9 Monate
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c *					
	352	12,9 [11,0; n. e.] 137 (39)	352	6,5 [5,6; 8,3] 172 (49)	HR: 0,62 [0,49; 0,77] < 0,001 AD: +6,4 Monate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung) ^c *					
globaler Gesundheitsstatus	352	11,1 [8,8; n. e.] 151 (43)	352	5,6 [4,0; 7,4] 181 (51)	HR: 0,64 [0,51; 0,79] < 0,001 AD: +5,5 Monate
körperliche Funktion	352	15,2 [10,2; n. e.] 133 (38)	352	7,4 [5,6; 11,0] 159 (45)	HR: 0,66 [0,53; 0,83] < 0,001 AD: +7,8 Monate
Rollenfunktion	352	9,2 [7,4; 12,45] 169 (48)	352	5,6 [3,8; 5,9] 191 (54)	HR: 0,69 [0,56; 0,85] < 0,001 AD: +3,6 Monate
emotionale Funktion	352	n. e. [15,7; n. e.] 103 (29)	352	13,3 [9,2; n. e.] 118 (34)	HR: 0,70 [0,54; 0,91] 0,008
kognitive Funktion	352	9,4 [7,5; n. e.] 155 (44)	352	7,4 [5,6; 9,3] 165 (47)	HR: 0,77 [0,62; 0,96] 0,020 AD: +2 Monate
soziale Funktion	352	12,3 [9,5; n. e.] 145 (41)	352	5,6 [4,6; 6,8] 191 (54)	HR: 0,59 [0,47; 0,73] < 0,001 AD: +6,7 Monate
Nebenwirkungen ^c (Zeit bis zum ersten Ereignis)					
UE	350	0,3 [0,2; 0,4] 343 (98)	349	0,2 [0,1; 0,2] 345 (99)	-
SUE	350	n. e. [n. e.; n. e.] 131 (37)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 122 (35)	HR: 1,03 [0,80; 1,32] 0,819
Abbruch wegen UE	350	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (13)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 41 (12)	HR: 1,01 [0,66; 1,55] 0,957



Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
UE mit CTC/AE-Grad \geq 3	350	10,1 [6,2; 12,2] 186 (53)	349	2,7 [1,8; 3,6] 224 (64)	HR: 0,65 [0,53; 0,78] < 0,001 AD: +7,4 Monate
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	350	3,6 [2,5; 4,9] 220 (63)	349	0,3 [0,3; 0,3] 317 (91)	HR: 0,29 [0,24; 0,35] < 0,001 AD: +3,3 Monate
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	350	10,0 [6,4; 14,7] 176 (50)	349	1,0 [0,7; 1,5] 248 (71)	HR: 0,48 [0,40; 0,59] < 0,001 AD: +9 Monate
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Medastinums	350	n. e. [n. e.; n. e.] 127 (36)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 94 (27)	HR: 1,36 [1,04; 1,78] 0,023
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	350	n. e. [n. e.; n. e.] 34 (10)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (42)	HR: 0,17 [0,12; 0,24] < 0,001

Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Spezifische UE ^f				
Fieber (PT) ^g	350	184 (53) ^h	349	73 (21) ^h
Schüttelfrost (PT)	350	110 (31) ⁱ	349	27 (8) ⁱ

^a Dieser Datenschnitt war nicht prädefiniert, wurde aber von der Zulassungsbehörde zusätzlich angefordert.

^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

^c Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 17. April 2014.

^d Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

^e Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

^f Die dargestellten Nebenwirkungen sind aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer in beiden Studienarmen (10 vs. 6 Monate) nur qualitativ bewertbar.

^g Im Studienbericht gab es für Fieber eine weitere Operationalisierung unter dem Begriff Pyrexia, die die folgenden PT enthielt: Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Körpertemperatur erhöht und Hyperthermie. Es zeigten sich dabei folgende Ergebnisse: 200 Patienten (57 %) im Kombinationsarm und 89 Patienten (26 %) im Vemurafenibarm.

^h Darunter befanden sich im Kombinationsarm 49 Patienten (14 %) und im Vemurafenibarm 6 Patienten (2 %) mit SUE.

ⁱ Darunter befanden sich im Kombinationsarm 13 Patienten (4 %) und im Vemurafenibarm kein Patient mit SUE.

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Serin/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma - Isoform B); CTC/AE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; n: Anzahl Patienten mit (n mindestens ein am) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: preferred term (bevorzugter Begriff); QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) und b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom; sowohl Trametinib-Monotherapie als auch Trametinib in Kombination mit Dabrafenib:

ca. 1 400 Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mekinist[®] (Wirkstoff: Trametinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Januar 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169657.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trametinib sollte durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Vor der Einnahme von Trametinib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib wurde bei Patienten mit Melanom, das bezüglich der BRAF-V600-Mutation negativ getestet wurde, nicht geprüft.

Vorbewandelte Patienten wurden in der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie nicht untersucht.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trametinib	105 061,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vemurafenib	93 108,37 €

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2016, nach Abzug der gesetzlich vorgegebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trametinib + Dabrafenib	196 129,59 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vemurafenib	93 108,37 €

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2016, nach Abzug der gesetzlich vorgegebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. März 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. September 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Trametinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 04. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trametinib - Gemeinsame... <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/197/#tab/stellun...>

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Trametinib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trametinib

Steckbrief

- ◆ **Wirkstoff:** Trametinib
- ◆ **Handelsname:** Mekinist®
- ◆ **Therapeutisches Gebiet:** Melanom (onkologische Erkrankungen)
- ◆ **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- ◆ **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2015
- ◆ **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.01.2016
- ◆ **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.01.2016
- ◆ **Beschlussfassung:** Mitte März 2016
- ◆ **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-10-01-D-183)

- [Modul 1 \(531.1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1174/2015-09-16_Modul1_Trामetinib.pdf)
- [Modul 2 \(423.9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1175/2015-09-16_Modul2_Trामetinib.pdf)
- [Modul 3A \(1.2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1176/2015-09-16_Modul3A_Trामetinib.pdf)
- [Modul 3B \(1.1 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1177/2015-09-16_Modul3B_Trametinib.pdf)

- **Modul 4A (5.7 MB, PDF)**

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1178/2015-09-16_Modul4A_Trametinib.pdf)

- **Modul 4B (4.1 MB, PDF)**

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1179/2015-09-16_Modul4B_Trametinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (397.5 kB,

PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1181/2015-10-01-D-183_Trametinib_Informationen-zur-zVT.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trametinib (Mekinist®)

Trametinib ist angezeigt in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Trametinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Trametinib (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Dabrafenib) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ist Vemurafenib.

Stand der Information April 2014

- Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß dem **G-BA-Beschluss**

(<http://www.g-ba.de/Informationen/beschluesse/1968/>) zu Dabrafenib vom 03.04.2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.01.2016 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung IQWiG (1.7 MB, PDF)**

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1180/2015-12-28_A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.01.2016
- Mündliche Anhörung: 08.02.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Trametinib - 2015-10-01-D-183*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.01.2016** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Trametinib - 2015-10-01-D-183*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.02.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.02.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.02.2016 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dabrafenib_nAWG und Trametinib**

Stand: 25.02.2016

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	22.01.2016
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	25.01.2016
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	25.01.2016
Medac GmbH	19.01.2016
Amgen GmbH	22.01.2016
Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA	25.01.2016
Roche Pharma AG	25.01.2016
MSD Sharp & Dohme GmbH	25.01.2016
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	25.01.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novartis Pharma GmbH	Dr. Carmen Lilla Dr. Volker Stemmer Dr. Dirk Holler Janina Barth
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Barnhard Wörmann
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	Prof. Dr. Schadendorf Prof. Dr. Weichenthal
Medac GmbH	Dr. Christoph Erdmann
Amgen GmbH	Andrea Lebioda Dr. Achim Rieth
Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA	Dr. Patricia Beckers Detlef Nouvertné
Roche Pharma AG	Frank Henschel Dr. Georg Isbary
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Dr. Andrej Rasch Dr. Sebastian Werner

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Dr. Carmen Lilla	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Volker Stemmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Dirk Holler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janina Barth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Prof. Dr. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)						
Prof. Dr. Weichenthal	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. Schadendorf	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA						
Dr. Patricia Beckers	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Detlef Nouvertné	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Frank Henschel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Georg Isbary	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein
Medac GmbH						
Dr. Christoph Erdmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Andrea Lebioda	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Achim Rieth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Dr. Peter Kaskel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Sebastian Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme von Novartis Pharma GmbH

Datum	22.01.2016
Stellungnahme zu	Trametinib/Mekinist®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Liste der Abkürzungen

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IA-Test	Interaktionstest
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
MID	Minimal important difference
n. e.	Nicht erreicht
PT	Preferred term
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
RR	Risk Ratio
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Die Dabrafenib-Trametinib-Kombination ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Wie die Ergebnisse der Studie COMBI-v zeigen, führt die Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib zu einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens, einer längeren Stabilisierung der Krankheitssymptome, des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowie zu einer Verringerung von teilweise schweren Nebenwirkungen.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Daten stellt das IQWiG einen Zusatznutzen in allen Nutzenkategorien fest – Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Aufgrund eines positiven Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Aussagen zum Zusatznutzen jedoch für Männer und Frauen getrennt getroffen. Für Frauen attestiert das IQWiG basierend auf der Verlängerung des Überlebens einen erheblichen Zusatznutzen, für Männer bescheinigt es aufgrund des Fehlens umfangreicher Subgruppenanalysen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Insgesamt begrüßt Novartis die Anerkennung eines erheblichen Zusatznutzens für Frauen, sieht diesen jedoch auch für Männer als belegt an, was sich wie folgt begründen lässt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Auch wenn in der Gruppe der Männer – vermutlich bedingt durch die gegenüber der	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtpopulation verringerte Gruppengröße – keine statistische Signifikanz erreicht wird, ist die Verlängerung des Überlebens unter der Kombination aus Sicht von Novartis nicht auf die Subgruppe der Frauen beschränkt, da die Effekte in beiden Subgruppen gleichgerichtet waren, die Fallzahlplanung der Studie nicht auf den Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds speziell in der Gruppe der Männer ausgerichtet war, und auch keine (patho-) physiologische Rationale für einen Unterschied zwischen Männern und Frauen vorliegt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Wie die in der Stellungnahme eingereichten Subgruppenanalysen zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen, liegt für keinen weiteren der untersuchten Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Somit sind die in der Gesamtpopulation beobachteten Vorteile der Kombination in diesen Kategorien auf die Subgruppen der Männer und Frauen übertragbar. Zugleich bestätigen diese Analysen, dass es sich beim entsprechenden Subgruppenergebnis zum Gesamt-überleben wahrscheinlich um einen Zufallsbefund ohne klinische Relevanz handelt. <p>Für die Gesamtaussagen zum Zusatznutzen ergeben sich somit die folgenden Konsequenzen:</p> <ul style="list-style-type: none">• In der Kategorie Mortalität ist basierend auf der statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer in der Gesamtpopulation unabhängig vom Geschlecht der Patienten ein erheblicher Zusatznutzen der Kombinationstherapie abzuleiten.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• In den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, für die das IQWiG je-weils einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert, die aufgrund fehlender Subgruppenana-lysen bei der Bewertung aber größtenteils unberücksichtigt bleiben, sind die Vorteile der Kombination ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Dabei ergibt sich für Männer und Frauen gleichermaßen ein beträchtlicher Zusatznutzen der Kombination. <p>Durch die Vorlage der vom IQWiG geforderten Sensitivitätsanalyse wird außerdem die Robustheit der Ergebnisse zum EQ-5D bestätigt, die die Überlegenheit der Kombination in Bezug auf den langfristigen Erhalt des Gesundheitszustandes belegen und so die Aussagen zum Zusatz-nutzen der Kombination weiter unterstützen.</p> <p>Zusammen mit den im Dossier dargestellten Daten belegen die in der vorliegenden Stellungnahme eingereichten zusätzlichen Analysen somit für die Gesamtpopulation der Patienten unabhängig von deren Geschlecht eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, basierend auf der „erheblichen Verlängerung der Lebensdauer“, der für die Patienten „spürbaren Linderung der Erkrankung“, einer „relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ sowie einer „bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen“. Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebenszeit und in Anbetracht der deutlich positiven Effekte der Kombination in allen anderen Nutzenkategorien – Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen – ist der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Therapie nach</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Kriterien der AM-NutzenV <u>für alle Patienten im Anwendungsgebiet mit hoher Aussage-sicherheit als erheblich einzustufen.</u></p> <p>Aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit und des vorteilhaften Nebenwirkungsprofils ist die Dabrafenib-Trametinib-Kombination als neue Standardtherapie im Indikationsgebiet anzusehen. Der Einsatz der Trametinib-Monotherapie wird deshalb voraussichtlich auf Patienten mit Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber BRAF-Inhibitoren beschränkt sein, wobei der zu erwartende Versorgungsanteil mit 1-2% nur gering ist.</p>	
<p><u>Einführung</u></p> <p>Trametinib (Mekinist®) ist ein oraler, selektiver Inhibitor der Kinasen MEK1 und MEK2, der gezielt der Überaktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs entgegenwirkt und so effizient Proliferation und Überleben von Tumorzellen mit onkogenen BRAF-Mutationen hemmt. Der Wirkstoff ist entweder als Kombinationstherapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib (Anwendungsgebiet A) oder als Monotherapie (Anwendungsgebiet B) zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (1). Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der Gemeinsame Bundesausschuss für beide Anwendungsgebiete die Therapie mit Vemurafenib festgelegt (2). Am 17. September 2015 hat Novartis fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung von Trametinib vorgelegt. Zum zugehörigen Bericht zur frühen Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswe-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sen (IQWiG), der am 4. Januar 2016 veröffentlicht wurde (3), soll im vorliegenden Dokument Stellung genommen werden.</p> <p>Das Melanom ist eine bösartige Tumorerkrankung der Haut und zählt zu einem der aggressivsten Malignome (4;5). Für Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium III) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom ist die Prognose nach wie vor außerordentlich schlecht. Je nach Ausmaß der Metastasierung liegen die 1-Jahres-Überlebensraten lediglich bei 33-62% (6), nach 5 Jahren sind nur noch 15-20% der Patienten am Leben (7). Auf molekularer Ebene findet sich bei etwa 50% der Melanome eine Mutation der Proteinkinase BRAF, die zu einer konstitutiven Aktivierung des MAPK-Signalwegs führt (8). Bisherige Standardtherapie war deshalb die zielgerichtete Behandlung mit einem der beiden BRAF-Inhibitoren Vemurafenib oder Dabrafenib (4;9). Allerdings kommt es im Median nach 5 bis 7 Monaten zur Entwicklung von Therapieresistenzen, die auf einer Reaktivierung des Signalwegs beruhen (10). Darüber hinaus ist die Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren aufgrund einer paradoxen Aktivierung des Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen mit der Entstehung sekundärer Hauttumoren assoziiert (11). Durch die synergistische Inhibition von BRAF und MEK unter der Dabrafenib-Trametinib-Therapie kann die Resistenzentwicklung verzögert sowie die Aktivierung des MAPK-Signalwegs in gesunden Zellen verhindert werden (11;12). Auf klinischer Ebene führt dies zu einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens auf erstmals über zwei Jahre sowie einer weitgehenden Vermeidung kutaner Zweitneoplasien (13-15). Der Nutzen des neuen Therapieansatzes wird dabei durch konsistente Ergebnisse aus drei randomisierten kontrollierten Studien belegt, die die Dabrafe-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nib-Trametinib-Kombination als neuen Therapiestandard im Indikationsgebiet etablieren (10;16;17). Für Patienten mit Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber BRAF-Inhibitoren stellt die Trametinib-Monotherapie eine effektive neue Therapie-alternative dar.</p>	
<p><u>Anwendungsgebiet A: Trametinib als Kombinationstherapie mit Dabrafenib</u></p> <p>Die im Dossier vorgelegten Unterlagen zur Bewertung des Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Kombination basieren auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie COMBI-v, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bei Patienten der Zielpopulation untersucht wurden (15;18). Bereits bei der Interimsanalyse zeigte sich eine deutliche Senkung des Mortalitätsrisikos unter der Dabrafenib-Trametinib-Therapie (HR = 0,69 [0,53-0,89]; p = 0,005), die zu einer vorzeitigen Beendigung der Studie aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit führte. Die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts wird außerdem durch die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts bestätigt, bei dem ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten unter der Kombination sowie eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 18,0 Monaten auf 25,6 Monate nachgewiesen werden konnte (HR = 0,66 [0,53-0,81]; p < 0,001). Das progressionsfreie Überleben verlängerte sich von 7,3 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 11,4 Monate im Dabrafenib-Trametinib-Arm (HR = 0,56 [0,46-0,69]; p < 0,001) und auch die Gesamtansprechrate war unter der Kombination signifikant höher als unter der Vergleichstherapie (64% vs. 51%; p = 0,0006).</p>	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens der Kombination von Dabrafenib mit Trametinib legte der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, aktiv kontrollierten Studie COMBI-v (MEK116513) vor, in der die Dabrafenib-Trametinib-Kombination direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib verglichen wurde. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom und nachgewiesener BRAF-V600E- bzw. BRAF-V600K-Mutation eingeschlossen. Patienten mit einer vorangegangenen systemischen Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms im Stadium IIIc oder Stadium IV sind nicht in die Studie eingeschlossen worden – eine vorherige adjuvante (auch systemische) Therapie war jedoch kein Ausschlusskriterium. Laut Fachinformation besteht keine Einschränkung bezüglich der Vorbehandlung, da die Dabrafenib-Trametinib-Kombination für Pati-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Vergleich zu Vemurafenib konnte unter der Kombinationstherapie außerdem eine langanhaltende Stabilisierung der Krankheitssymptome sowie ein spürbar längerer Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgewiesen werden. So war die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung für die Mehrzahl der mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 erhobenen Symptome unter der Kombination länger als unter Vemurafenib. Für die Symptome Schmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö war der Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Therapie statistisch signifikant. Bei den Lebensqualitätsskalen trat eine klinisch relevante Verschlechterung sowohl bei der Globalbeurteilung „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ als auch bei allen fünf Funktionsskalen unter Dabrafenib und Trametinib statistisch signifikant später auf. In Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand sowie spezifische mit der Erkrankung assoziierte Probleme, die mit Hilfe des EQ-5D bzw. FACT-M erhoben wurden, wurde eine Verschlechterung des jeweiligen Scores unter der Kombination ebenfalls signifikant später beobachtet als unter Vemurafenib.</p> <p>Wie die Ergebnisse zur Verträglichkeit zeigen, ist die Dabrafenib-Trametinib-Therapie im Vergleich zu Vemurafenib zudem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen assoziiert. So war die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad ≥ 3) im Kombinationsarm signifikant länger als im Komparator-Arm. Auch für „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen“ konnte jeweils ein signifikanter Unterschied zugunsten der</p>	<p>enten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen ist. Da die Studienpopulation ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten umfasst, wird das Anwendungsgebiet nicht vollständig abgedeckt. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben. In der durchgeführten Interimsanalyse der Studie zeigte sich, dass die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit überschritten wurde. Aus diesem Grund wurde die Studie am 14.07.2014 (1. Datenschnitt) vorzeitig beendet. Der 1. Datenschnitt stellt somit die finale konfirmatorische Auswertung zum Gesamtüberleben dar, wobei die Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens – laut Studienunterlagen jedoch nicht für weitere Endpunkte – nachbeobachtet wurden. Am 13.03.2015 erfolgte für den Endpunkt Gesamtüberleben eine nicht a priori geplante zusätzliche Auswertung. Diese wurde von der europäischen Zulassungsbehörde gefordert, da die auf dem 1. Datenschnitt basierenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben als unreif angesehen wurden. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren ca. 8 % der ursprünglich in den</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination beobachtet werden. Von besonderer Bedeutung ist hierbei der protektive Effekt der Kombination in Bezug auf das Auftreten kutaner Zweitneoplasien wie kutaner Plattenepithelkarzinome oder Keratoakanthome (abgebildet durch „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“) sowie anderer hyperproliferativer Hautläsionen, die typische Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitoren darstellen.</p> <p>Zusammenfassend führt die Dabrafenib-Trametinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib somit zu einer statistisch signifikanten, bislang nicht erreichten erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens, einer Verzögerung der Krankheitsprogression, einer Verbesserung der Remissionsraten sowie einer für die Patienten spürbar längeren Stabilisierung der Krankheitssymptome, des allgemeinen Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger Verminderung von teilweise schweren Nebenwirkungen. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV hat Novartis im Dossier deshalb einen erheblichen Zusatznutzen von Dabrafenib und Trametinib abgeleitet, basierend auf der „erheblichen Verlängerung der Lebensdauer“, der für die Patientinnen und Patienten „spürbaren Linderung der Erkrankung“, einer „relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ sowie einer „bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen“.</p> <p>1. Ableitung des Zusatznutzens in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten</p> <p>Auch das IQWiG attestiert der Dabrafenib-Trametinib-Kombination auf Basis der vorgelegten Daten einen Zusatznutzen in allen Nutzendimensionen – Mortalität, Morbidität (Krank-</p>	<p>Vemurafenib-Arm randomisierten Patienten in den Kombinationsarm gewechselt.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer der Population in der Studie COMBI-v unterschied sich deutlich zwischen den beiden Behandlungsarmen: Die Patienten wurden mit 10 Monaten im Kombinationsarm deutlich länger behandelt als im Vemurafenib-Arm mit 6 Monaten. Zur medianen Beobachtungsdauer liegen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Angaben vor. Um eine Bewertung zu ermöglichen wurde die jeweilige Beobachtungsdauer abgeschätzt, was mit erheblichen Unsicherheiten einhergeht. Für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde von einer deutlich längeren Beobachtungsdauer im Kombinationsarm im Vergleich zum Vemurafenib-Arm ausgegangen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 und des 2. Datenschnitts vom 13.03.2015 herangezogen. Für die Behandlung mit der Dabrafenib-Trametinib-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>heits-symptomatik), Lebensqualität und Nebenwirkungen. Da das Institut für den Endpunkt Gesamt-überleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht sieht und deshalb den Überlebensvorteil durch die Kombination nur bei Frauen für belegt hält, wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen allerdings für Männer und Frauen getrennt getroffen (3). Für Frauen wird der Zusatznutzen dabei insbesondere aufgrund der bedeutsamen Verlängerung der Überlebenszeit als erheblich eingestuft. Für Männer bescheinigen die Autoren der Bewertung – basierend auf einer Verminderung schwerer Nebenwirkungen (CTCAE Grad ≥ 3) – ebenfalls einen Zusatznutzen, den sie aufgrund des Fehlens von umfangreichen Subgruppenanalysen aber für nicht quantifizierbar halten (3).</p> <p>Novartis begrüßt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens für die Dabrafenib-Trametinib-Therapie, sieht diesen jedoch nicht auf die Subgruppe der Frauen beschränkt. So liegen aus Sicht von Novartis keine ausreichenden Anhaltspunkte dafür vor, dass der Überlebensvorteil durch die Kombination vom Geschlecht der Patienten abhängt, weshalb in der Kategorie Mortalität für die Gesamtpopulation ein erheblicher Zusatznutzen abzuleiten ist. Um der Forderung des IQWiG nach weiteren geschlechtsspezifischen Auswertungen nachzukommen, werden im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme zudem umfangreiche Subgruppenanalysen zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen eingereicht, die die Unabhängigkeit der beobachteten Effekte vom Geschlecht der Patienten bestätigen, den auch vom IQWiG in diesen Kategorien festgestellten beträchtlichen Zusatznutzen für Männer und Frauen gleichermaßen belegen und die Vorgehensweise von Novartis, den Zusatznutzen ausschließlich auf Ebene der Ge-</p>	<p>Kombination zeigte sich für die Gesamtpopulation zum ersten Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Vemurafenib (Hazard Ratio (HR): 0,69, 95%- Konfidenzintervall (KI) [0,53; 0,89]; $p = 0,005$), wobei die mediane Überlebenszeit im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde (95%-KI [18,3; n.e.]). Eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Dabrafenib-Trametinib-Arm zeigte sich gegenüber dem Vergleichsarm für die Gesamtpopulation auch zum zweiten Datenschnitt (HR: 0,66, 95%-KI [0,53; 0,81]; $p < 0,001$) mit einer medianen Überlebenszeit im Dabrafenib-Trametinib-Arm von 25,6 Monaten gegenüber 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm (Absolute Differenz: +7,6 Monate). Diese Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet, womit auf Endpunktebene ein beträchtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib festgestellt wird. Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab für beide Datenschnitte einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Demnach wiesen Frauen in beiden Datenschnitten bessere Ergebnisse auf als Männer: Das</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>samtpopulation abzuleiten, weiter unterstützen.</p> <p>1.1 Mortalität</p> <p>Die Ergebnisse der COMBI-v-Studie belegen für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie (HR = 0,66 [0,53-0,81]; $p < 0,001$) verbunden mit einer erheblichen, im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht erreichten Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 7,6 Monate von 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 25,6 Monate im Dabrafenib-Trametinib-Arm. Aufgrund eines positiven Interaktionstests für das Subgruppenmerkmal Geschlecht nimmt das IQWiG bei diesem Endpunkt eine getrennte Betrachtung der Subgruppen der Männer und Frauen vor (3). Für die Subgruppe der Frauen attestieren die Autoren der Nutzenbewertung dabei einen erheblichen Zusatznutzen (HR = 0,48 [0,35-0,67]; $p < 0,001$), während sich für die Gruppe der Männer aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz aus Sicht des Instituts kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt (HR = 0,82 [0,62-1,09]; $p = 0,168$).</p> <p>Hierbei ist jedoch zu beachten, dass weder das Auftreten statistischer Signifikanzen in Interaktionstests noch das Fehlen signifikanter Ergebnisse in einzelnen Subgruppen definitive Schlüsse auf das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe erlauben. So sind die in Interaktionstests beobachteten Signifikanzen oft weniger auf das tatsächliche Vorliegen effektmodifizierender Faktoren als vielmehr auf die große Zahl an statistischen Tests, die reduzierten Stichprobenumfänge sowie – insbesondere bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal – Ungleichgewichte zwischen</p>	<p>Hazard Ratio betrug für die Subgruppe der weiblichen Patienten im ersten Datenschnitt 0,46 (95%-KI [0,30; 0,71]; $p < 0,001$) und im zweiten Datenschnitt 0,48 (95%-KI [0,35; 0,67]; $p < 0,001$). Der Median der Überlebenszeit wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht gegenüber einer medianen Überlebenszeit im Vemurafenib-Arm von 17,2 Monaten zum ersten Datenschnitt und 16,7 Monaten zum zweiten Datenschnitt. Für die Subgruppe der männlichen Patienten ergab die Subgruppenanalyse dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Vemurafenib-Arm; das Hazard Ratio betrug im ersten Datenschnitt 0,87 (95%-KI [0,62; 1,22]; $p = 0,420$) und im zweiten Datenschnitt 0,82 (95%-KI [0,62; 1,09]; $p = 0,168$). Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm versus Vemurafenib-Arm zum ersten Datenschnitt 18,3 versus 16,8 Monate im und zum zweiten Datenschnitt 20,7 versus 19,2 Monate. Es besteht die Möglichkeit, dass geschlechtsassoziierte Unterschiede in Gewicht, Körpergröße und Kreatinin-Clearance Einfluss auf die Pharmakokinetik nehmen können. Da weibliche Patienten in der Regel ein geringeres Gewicht und eine etwas geringere Kreatinin-Clearance als Männer aufweisen, besteht bei weiblichen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Subgruppen zurückzuführen, die bekanntermaßen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde erhöhen (19-22). Darüber hinaus beruhen signifikante Ergebnisse in Interaktionstests häufig nur auf quantitativen Unterschieden im Ausmaß des Behandlungseffekts, die aber meist zufallsbedingt und in der Regel klinisch irrelevant sind (21). Umgekehrt reicht die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen oft nicht aus, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken, so dass auch bei Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist (19;20;23).</p> <p>Bei der Interpretation der vorliegenden Subgruppen-Ergebnisse muss somit zunächst berücksichtigt werden, dass das globale Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ aufgrund der fehlenden Korrektur für multiples Testen bei den einzelnen Interaktionstest nicht eingehalten wird und die tatsächliche Wahrscheinlichkeit für ein falschpositives Ergebnis somit deutlich über 5% liegt. Darüber hinaus ist die klinische Relevanz eines eventuellen Effektunterschieds zwischen Männern und Frauen fraglich. So zeigt sich bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen keine gegenläufige Effektrichtung, wenn auch in der Gruppe der Männer – vermutlich bedingt durch die gegenüber der Gesamtpopulation verringerte Gruppengröße – keine statistische Signifikanz mehr erreicht wird. Da die Fallzahlplanung der Studie jedoch nicht darauf ausgelegt war, die Wirksamkeit der Kombination speziell in der Subgruppe der Männer nachzuweisen, kann aus diesem Resultat keinesfalls auf einen fehlenden Überlebensvorteil durch die Kombination bei Männern geschlossen werden. Zudem gibt es keine (möglichst bereits a priori dargelegte) wissenschaftliche Rationale für einen unterschiedli-</p>	<p>Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Wirkstoffexposition. Solche Einflussfaktoren wären demnach geschlechtsassoziiert, jedoch nicht geschlechtsspezifisch im Sinne eines biologischen Geschlechtsmerkmals. In den Pharmakokinetik-Studien des pharmazeutischen Unternehmers zeigten sich Unterschiede bei der oralen Clearance zwischen weiblichen und männlichen Patienten sowie in Abhängigkeit vom Körpergewicht, jedoch wurden diese nicht als klinisch relevant erachtet. In der Folge wurde die Dabrafenib-Trametinib-Kombination mit einer einheitlichen Dosierung für männliche und weibliche Patienten zugelassen. Dosisanpassungen beispielsweise nach Körpergewicht oder Nierenfunktion sind laut Fachinformation nicht vorgesehen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts verbliebener Unsicherheiten, insbesondere bezüglich weiterer möglicher geschlechtsassoziierter jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren, sowie einer Imbalance der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Studienarmen trotz Randomisierung, wurde der Zusatznutzen für diesen Endpunkt trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht auf der Grundlage der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chen Effekt bei Männern und Frauen.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich aus den verfügbaren Ergebnissen somit keine ausreichenden Belege dafür ableiten, dass der Überlebensvorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination vom Geschlecht der Patienten abhängt. Eine getrennte Betrachtung des Endpunktes Gesamtüberleben für die Subgruppe der Männer und Frauen ist deshalb aus Sicht von Novartis nicht sachgerecht. Stattdessen muss in der Nutzenkategorie Mortalität aufgrund der statistisch signifikanten bedeutsamen Verlängerung der Überlebensdauer für die Gesamtpopulation ein erheblicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Therapie festgestellt werden.</p> <p>1.2. Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation bescheinigt das IQWiG für die Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen der Kombination. Allerdings wird Seitens des IQWiG das Fehlen von „geeigneten, auf Überlebenszeitanalysen basierenden Subgruppenanalysen“ kritisiert, was insbesondere vor dem Hintergrund einer relevanten Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für den Endpunkt Gesamtüberleben als problematisch anzusehen sei. Da infolgedessen unklar sei, inwiefern sich die Effekte der Frauen bzw. Männer von denjenigen der Gesamtpopulation unterscheiden, werden die Vorteile der Kombination für diese Endpunkte bei den Gesamtaussagen zum Zusatznutzen nicht berücksichtigt, auch wenn unwahr-</p>	<p>Gesamtpopulation bewertet. Die beobachtete Effektmodifikation wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet; hier verbleiben offene wissenschaftliche Fragestellungen.</p> <p>In der Gesamtschau der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib für die gesamte Patientenpopulation.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>scheinlich sei, „dass die deutlich positiven Effekte in der Gesamtpopulation bei alleiniger Betrachtung der Subgruppen in negative Effekte umschlagen“ (3). Lediglich die Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit werden basierend auf den von Novartis ergänzend dargestellten Subgruppenanalysen auf Basis der naiven Proportionen für die Nutzenbewertung herangezogen, aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen und des Fehlens von Überlebenszeitanalysen für diese Subgruppen wird das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch als nicht quantifizierbar eingestuft (3).</p> <p>1.2.1 Bewertungspraxis in bisherigen Nutzenbewertungen</p> <p>In diesem Zusammenhang ist zunächst darauf hinzuweisen, dass Novartis im Dossier eine detaillierte methodische Begründung für den Verzicht auf Subgruppenanalysen zu diesen Endpunkten vorgelegt hat (18). So kann es aufgrund einer möglichen Verzerrung dieser Endpunkte durch unterschiedliche Beobachtungszeiten in den Therapiearmen und dadurch bedingte Unterschiede in der Zensierung von Beobachtungen zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den einzelnen Subgruppen kommen, aus der wiederum in Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren können. Auf diese Problematik, die auch im Zusammenhang mit Überlebenszeitanalysen auftritt, hat das IQWiG selbst im Rahmen verschiedener Bewertungsverfahren hingewiesen (24-27). Tatsächlich hat das IQWiG bei der Nutzenbewertung von Enzalutamid keine Subgruppenanalysen für die – ebenfalls auf Überlebenszeitanalysen basierenden – Endpunkte „Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie“, „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität“ und „Zeit bis zum</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auftreten unerwünschter Ereignisse“ durchgeführt, da Subgruppenanalysen für diese Endpunkte wegen der möglicherweise bedeutsamen Verzerrung aufgrund der Unterschiede der Beobachtungszeit und der damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen nicht aussagekräftig seien (24). Ungeachtet dessen wurden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten von IQWiG und G-BA aber bei der Ableitung des Zusatznutzens uneingeschränkt berücksichtigt, wobei jeweils das Ergebnis der Gesamtpopulation für die Aussagen zum Zusatznutzen herangezogen wurde (24;28;29). Die Nichtberücksichtigung der entsprechenden Endpunkte in der vorliegenden Bewertung ist deshalb aus Sicht von Novartis nicht nachvollziehbar.</p> <p>1.2.2 Ergebnisse aus weiteren Subgruppenanalysen</p> <p>Um dennoch der Forderung des IQWiG nach weiteren auf Überlebenszeitanalysen basierenden Subgruppenanalysen nachzukommen, werden in der vorliegenden Stellungnahme für Endpunkte der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen Subgruppenanalysen zum Merkmal Geschlecht vorgelegt (30). Um die eingeschränkte Aussagekraft von Interaktionstests zu diesen Endpunkten zu berücksichtigen, werden aber entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG bei den Nutzenbewertungen von Afatinib und Nintedanib nur Belege für eine Interaktion (p-Wert $< 0,05$) für die Bewertung herangezogen (25;26). Wie die Ergebnisse dieser Analysen zeigen, ergab keiner der durchgeführten Interaktionstests eine statistisch signifikante Interaktion (Tabelle 1) (30). Somit lässt sich für keinen der untersuchten Endpunkte – weder für die verschiedenen Skalen patientenberich-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>teter Zielgrößen noch für die Endpunkte aus dem Komplex Verträglichkeit – ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht ableiten. Selbst wenn man bei den vorgelegten Subgruppenanalysen zusätzlich Hinweise auf eine Interaktion ($0,05 \geq p\text{-Wert} < 0,2$) im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigen würde, hätte dies in der Gesamtbeurteilung keinen Einfluss auf das Ausmaß des Zusatznutzens in der Subgruppe der Männer und Frauen. So lag der p-Wert des Interaktions-tests zwar bei vier der untersuchten Endpunkte unter 0,2 (Diarrhö, Dyspnoe, soziale Funktion und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), allerdings zeigte sich auch hier bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen kein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis, das eine Veränderung der Aussagen zum Zusatznutzen bei Männern und Frauen zur Folge hätte.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass sich aus den Subgruppenanalysen zu den Morbiditäts-, Lebensqualitäts- und Nebenwirkungsendpunkten keine Anzeichen für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten ergeben und deshalb jeweils die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Subgruppen der Männer und Frauen übertragbar sind. Folglich ist der vom IQWiG attestierte beträchtliche Zusatznutzen in diesen Kategorien für Männer und Frauen gleichermaßen festzustellen. Zugleich bestätigt das Fehlen einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht bei diesen Endpunkten, dass es sich beim entsprechenden Subgruppenergebnis zum Gesamtüberleben um einen Zufallsbefund ohne klinische Relevanz handelt, was die Vorgehensweise von Novartis, den erheblichen Zusatznutzen bei der Mortalität ebenfalls für die Gesamtpopulation abzuleiten, weiter stützt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Gesundheitszustand und krankheitsspezifische Probleme (EQ-5D, FACT-M)</p> <p>In der COMBI-v-Studie wurde eine umfangreiche Erhebung patientenberichteter Zielgrößen vorgenommen. Neben den mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 erhobenen Daten zur Krankheits-symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, auf Basis derer das IQWiG einen Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß für die Gesamtpopulation feststellt, wurden zudem die validierten Erhebungsinstrumente EQ-5D und FACT-M zur Erfassung des Gesundheitszustandes bzw. krankheitsspezifischer Probleme eingesetzt. Die im Dossier vorgelegten Analysen zu diesen Endpunkten schließt das Institut jedoch nicht in die Nutzenbewertung ein (3).</p> <p>So hält das IQWiG die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand basierend auf der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D für nicht verwertbar, da sie mit einer zu großen Unsicherheit behaftet seien. Kritisiert wird von den Autoren des Bewertungsberichts dabei die Wahl der unteren Grenze der in der Literatur beschriebenen MID (minimal important difference) von 7-10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung. Diese hätte nach Auffassung des Instituts durch eine Sensitivitätsanalyse ergänzt werden müssen, in der die obere Grenze dieser Spanne als Relevanzkriterium gewählt wird (3). Aus diesem Grund wird im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme eine entsprechende Sensitivitätsanalyse nachgereicht, in der eine Verminderung des Ausgangswerts um mindestens 10 Punkte als klinisch relevant eingestuft wurde (30). Tatsächlich bestätigen die Ergebnisse dieser Sensi-</p>	<p><i>Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des EQ-5D)</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse war erforderlich, weil das Responsekriterium im Protokoll der Studie nicht präspezifiziert war, sondern post hoc festgelegt wurde. Durch die nachgereichte Sensitivitätsanalyse, in der die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte betrachtet wurde, bestätigte sich die Robustheit der Ergebnisse, sodass der Endpunkt herangezogen werden konnte. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR 0,62, 95%-KI [0,49; 0,77]; $p < 0,001$).</p> <p><i>FACT-M</i></p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität zog der pharmazeutische Unternehmer zudem die melanomspezifische Subskala des FACT-M-Fragebogen heran. Der FACT-M besteht aus 4 allgemeinen gesundheitsbezogenen Subskalen (physisches, soziales, emotionales</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tivitätsanalyse den im Dossier beschriebenen Effekt mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Therapie (HR = 0,615 [0,49-0,77]; $p < 0,0001$) (Tabelle 2). Wie in der Originalauswertung war die mediane Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung dabei im Kombinationsarm nahezu doppelt so lange wie im Vemurafenib-Arm (12,9 Monate vs. 6,5 Monate). Auch hier ergab eine entsprechende Subgruppenanalyse keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (Tabelle 1), so dass für diesen Endpunkt ebenfalls die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung heranzuziehen sind.</p> <p>Zur Erfassung spezifischer mit der Erkrankung assoziierter Probleme diente außerdem die Melanom-spezifische Subskala des FACT-M. Wie die im Dossier präsentierten Analysen zeigen, war auch für diesen Endpunkt die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung unter der Kombinationstherapie statistisch signifikant länger als unter der Vemurafenib-Therapie (HR = 0,665 [0,53-0,84]; $p = 0,0005$). In der Bewertung des IQWiG bleibt der Fragebogen mit der Begründung, die alleinige Auswertung der Melanom-spezifischen Subskala des FACT-M bilde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Melanompatienten nicht ausreichend ab, jedoch ebenfalls unberücksichtigt (3). Es ist sicherlich richtig, dass die alleinige Verwendung einer einzelnen Skala nicht dazu geeignet ist, ein komplexes Konstrukt wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität angemessen zu erfassen. Allerdings wurden generelle Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der COMBI-v-Studie bereits durch den Fragebogen EORTC-QLQ-C30 erhoben, so dass eine ergänzende Bewertung spezifischer mit der Erkrankung assoziierter Probleme durch</p>	<p>und funktionales Wohlbefinden), einer melanom-spezifischen Subskala und einer Subskala zur chirurgischen Melanombehandlung. Da jedoch nicht hinreichend begründet wurde, inwieweit die alleinige Auswertung der melanom-spezifischen Subskala des FACT-M repräsentativ für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Melanompatienten ist, konnte diese bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die FACT-M-Skala aus Sicht von Novartis angemessen und sinnvoll erscheint.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Trametinib sollten deshalb auch die mittels der Fragebögen EQ-5D und FACT-M erhobenen Daten berücksichtigt werden. Zusammen mit den Ergebnissen des EORTC-QLQ-C30 belegen die vorgelegten Auswertungen somit die klare Überlegenheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf die Stabilisierung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustandes sowie verschiedenster Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>In der Gesamtschau verbleiben somit ausschließlich positive Effekte, wobei auch nach Einschätzung des IQWiG Vorteile in allen Nutzendimensionen erreicht werden (Tabelle 3). Für die Gesamtaussagen zum Zusatznutzen ist dabei zunächst der erhebliche Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben maßgeblich. Wie bereits ausführlich diskutiert, ist aus Sicht von Novartis für diesen Endpunkt die statistisch signifikante, erhebliche Verlängerung der Überlebenszeit in der Gesamtpopulation für die Bewertung heranzuziehen, da sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht bei keinem weiteren Endpunkt zeigte, die Effekte in den einzelnen Subgruppen gleichgerichtet waren und auch keine biologische Rationale für einen unterschiedlichen Effekt bei Männern und Frauen vorliegt. Unterstützt wird der erhebliche Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität durch die positiven Effekte der Kombination in den Dimensionen Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, für die</p>	<p><i>Gesamtbewertung:</i></p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombination von Trametinib mit Dabrafenib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, dem insbesondere eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer als auch eine deutliche Verbesserung hinsicht-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sich – wie die im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme eingereichten umfangreichen Subgruppenanalysen zu diesen Endpunkten belegen – für Männer und Frauen gleichermaßen jeweils ein Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes ergibt. Des Weiteren wurde die in der IQWiG-Bewertung geforderte Sensitivitätsanalyse zum EQ-5D vorgelegt, die einen Zusatznutzen der Kombination auch in Bezug auf einen langandauernden Erhalt des Gesundheitszustandes zeigt und so die Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination weiter unterstützt. Mittlerweile liegen für die Endpunkte aus dem Komplex Verträglichkeit außerdem weitere Ergebnisse für den zweiten Datenschnitt vom März 2015 vor, die die Vorteile der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie auch nach längerer Nachbeobachtungszeit bestätigen (Tabelle 4) (30).</p> <p>Auch für die Einstufung der Aussagesicherheit ist vor allem der erhebliche Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben relevant. Durch das nach dem ersten Datenschnitt erlaubte Cross-over in den Kombinationsarm muss hier zwar von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, aufgrund der eindeutigen Richtung der Verzerrung zuungunsten der Kombination führt dies – wie auch das IQWiG feststellt – jedoch eher zu einer Unterschätzung des Überlebensvorteils durch Dabrafenib und Trametinib und deshalb nicht zu einer Herabstufung der hohen Ergebnissicherheit, die sich durch das niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene ergibt. Darüber hinaus werden die Aussagen zum Zusatznutzen durch die Ergebnisse der Studien COMBI-d und BRF113220 unterstützt, in denen die Wirksamkeit der Kombinationstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur Monotherapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib untersucht wurde. Auch</p>	<p>lich der krankheitsbedingten Symptomatik, bei zugleich positiven Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen zugrunde liegt.</p> <p><i>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):</i></p> <p>Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können in der vorliegenden Bewertung maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde für den 1. Datenschnitt als niedrig eingestuft. Aufgrund des Behandlungswechsels von 8% der Patienten aus dem Interventionsarm in den Vemurafenib-Arm wird das Verzerrungspotenzial für den nachfolgenden zweiten Datenschnitt als potenziell hoch angesehen. Da der erlaubte Behandlungswechsel die Ergebnisse wahrscheinlich zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination verzerrte, ist eher von einer Unterschätzung des Überlebensvorteils der Kombinationstherapie auszugehen. Aus diesem Grund führt das erhöhte Verzerrungspotenzial für den 2. Datenschnitt</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hier konnte unter der Kombination eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie eine deutliche Verminderung der für die BRAF-Inhibitoren typischen kutanen Nebenwirkungen erreicht werden (13;14).</p> <p>Zusammen mit den im Dossier dargestellten Daten belegen die in der vorliegenden Stellungnahme eingereichten zusätzlichen Analysen somit für die Gesamtpopulation der Patienten unabhängig von deren Geschlecht eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, basierend auf der „erheblichen Verlängerung der Lebensdauer“, der für die Patienten „spürbaren Linderung der Erkrankung“, einer „relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ sowie einer „bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen“. Dabei ist insbesondere die Tatsache, dass die Verlängerung der Überlebenszeit nicht mit Einbußen in der Lebensqualität erkauft, sondern sogar mit einem längeren Erhalt der Lebensqualität verbunden ist, von hohem patientenrelevantem Nutzen. So stellt auch der G-BA fest, dass in der Palliativsituation im vorliegenden Indikationsgebiet neben einer Überlebensverlängerung und der Vermeidung von Nebenwirkungen Symptomkontrolle und Lebensqualität für die Patienten von herausragender Bedeutung sind (31).</p> <p>Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebenszeit und in Anbetracht der deutlich positiven Effekte der Kombination in allen anderen Nutzenkategorien – Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen – sowie unter Berücksichtigung der Effektsstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des</p>	<p>nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben. Das Verzerrungspotenzial für die Morbiditätsendpunkte Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen mit subjektiver Komponente ist aufgrund des offenen Studiendesigns, der unterschiedlich langen medianen Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen als potenziell hoch anzusehen. Daher wird die Aussagekraft der patientenberichteten Endpunkte in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und einem Teil der Nebenwirkungen als eingeschränkt angesehen. Die auf der unterschiedlich langen medianen Beobachtungsdauer basierende Verzerrung der SUE und der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 erfolgte zuungunsten des Interventionsarms, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können. In Abwägung der erörterten Aspekte wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse in der vorliegenden Bewertung als Hinweis eingestuft.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapeutischen Ziels bei deren Behandlung ist der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinations-therapie nach den Kriterien der AM-NutzenV <u>für alle Patienten im Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als erheblich</u> einzustufen.</p>	
<p><u>Anwendungsgebiet B: Trametinib als Monotherapie</u></p> <p>Die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie hat in mehreren randomisierten kontrollierten Studien sowohl gegenüber Vemurafenib als auch gegenüber Dabrafenib eine überlegene Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt (13-15). Aus diesem Grund ist die Kombinationstherapie inzwischen als von Ärzten und Patienten gleichermaßen präferierter Standard bei der Behandlung der Zielpopulation anzusehen (10;16;17). Die Anwendung der Trametinib-Monotherapie wird somit voraussichtlich auf solche Patienten beschränkt sein, die aufgrund einer Kontraindikation nicht für eine Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor in Betracht kommen oder diese wegen des Auftretens von unerwünschten Ereignissen wieder abbrechen müssen. Der Stellenwert der Trametinib-Monotherapie ergibt sich somit vor allem aus der Erweiterung des Therapiespektrums, da sie für diese Patienten eine wichtige neue Behandlungsalternative darstellt. Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor, weshalb das IQWiG den Zusatznutzen im Anwendungsgebiet als nicht belegt einstuft (3). Ähnlich wie Vemurafenib führt Trametinib aber im Vergleich zur Standardchemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, zeigt jedoch ein differierendes Nebenwirkungsprofil, das sich vor allem</p>	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat einen indirekten Vergleich der beiden Wirkstoffe vorgelegt. Der indirekte Vergleich kann jedoch aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In den für den indirekten Vergleich herangezogenen randomisierten, kontrollierten Studien (Trametinib: METRIC; Vemurafenib: BRIM 3) wurde im jeweiligen bewertungsrelevanten Kontrollarm nicht für alle eingeschlossenen Patienten dieselbe Vergleichstherapie angewendet (METRIC: Dacarbazin oder Paclitaxel; BRIM 3: Dacarbazin), sodass kein einheitlicher, gemeinsamer Brückenkomparator vorlag. Um dennoch einen Vergleich zu ermöglichen, wurden in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analyse Patienten der METRIC-Studie, die mit Paclitaxel behandelt wurden, nicht berücksichtigt. Der Ausschluss dieser Patienten erfolgte aller-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in Bezug auf das Auftreten kutaner Zweitneoplasien als vorteilhaft erweist (32). Gegenüber dem zu erwartenden Versorgungsanteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ist der Anteil der Patienten, die voraussichtlich eine Monotherapie mit Trametinib erhalten werden, gering und wird auf höchstens 1-2% geschätzt (18).</p>	<p>dings nur für den Vergleichsarm der Studie, da den Studienunterlagen nicht eindeutig zu entnehmen war, ob die Wahl des jeweils geeigneten Komparators (Dacarbazin oder Paclitaxel) bei Zuteilung zum Vergleichsarm vor oder nach der Randomisierung erfolgte. Da die Selektion der Teilpopulation nicht in beiden Studienarmen erfolgen konnte, war die ursprüngliche Randomisierung nicht aufrecht zu erhalten. Infolgedessen ist die Strukturgleichheit der Patientenpopulationen in den beiden Behandlungsarmen der METRIC-Studie nicht mehr gewährleistet und die Richtung der daraus resultierenden potenziellen Verzerrung nicht einschätzbar. Aus diesem Grund sind die vorgelegten Daten für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Somit liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens der Trametinib-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Tabelle 1: Subgruppenanalysen „Geschlecht“ zu den Endpunkten Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in der Studie COMBI-v

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib		Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib
	p-Wert*	N	Median in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	HR [95%-KI] p-Wert
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[†]						
Fatigue	0,7053					
Frauen		144	3,81 [3,71 – 5,65] 93 (64,6)	172	4,24 [1,94 – 5,59] 108 (62,8)	0,890 [0,67 – 1,18] 0,4116
Männer		208	5,42 [3,71 – 7,39] 116 (55,8)	180	3,71 [2,14 – 5,55] 106 (58,9)	0,832 [0,64 – 1,08] 0,1709
Übelkeit/Erbrechen	0,8475					
Frauen		144	9,36 [5,55 – 12,8] 72 (50,0)	172	5,55 [3,94 – 9,63] 87 (50,6)	0,823 [0,60 – 1,13] 0,2236
Männer		208	n. e. [15,6 – n. e.] 65 (31,3)	180	n. e. [9,26 – n. e.] 61 (33,9)	0,802 [0,57 – 1,14] 0,2174
Schmerzen	0,7777					
Frauen		144	12,3 [7,69 – n. e.] 62 (43,1)	172	5,55 [3,75 – 9,30] 87 (50,6)	0,594 [0,43 – 0,83] 0,0020
Männer		208	15,2 [9,26 – n. e.] 78 (37,5)	180	7,36 [5,55 – 9,30] 84 (46,7)	0,635 [0,47 – 0,86] 0,0039
Dyspnoe	0,1619					
Frauen		144	n. e. [12,9 – n. e.] 48 (33,3)	172	11,1 [9,23 – n. e.] 68 (39,5)	0,697 [0,48 – 1,01] 0,0582
Männer		208	n. e. [11,4 – n. e.] 67 (32,2)	180	n. e. [11,0 – n. e.] 53 (29,4)	1,016 [0,71 – 1,46] 0,9308

Endpunkt Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib		Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib HR [95%-KI] p-Wert
		N	Median in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	
Schlaflosigkeit	0,2178					
Frauen		144	n. e. [13,6 – n. e.] 48 (33,3)	172	9,30 [6,70 – n. e.] 69 (40,1)	0,609 [0,42 – 0,88] 0,0091
Männer		208	n. e. [n. e. – n. e.] 57 (27,4)	180	7,43 [5,78 – 9,26] 83 (46,1)	0,450 [0,32 – 0,63] < 0,0001
Appetitverlust	0,5514					
Frauen		144	n. e. [12,9 – n. e.] 45 (31,3)	172	6,01 [3,71 – n. e.] 83 (48,3)	0,450 [0,31 – 0,65] < 0,0001
Männer		208	n. e. [14,3 – n. e.] 56 (26,9)	180	n. e. [5,59 – n. e.] 71 (39,4)	0,523 [0,37 – 0,74] 0,0003
Obstipation	0,3017					
Frauen		144	12,9 [9,23 – n. e.] 59 (41,0)	172	n. e. [13,2 – n. e.] 40 (23,3)	1,670 [1,12 – 2,50] 0,0124
Männer		208	n. e. [15,2 – n. e.] 51 (24,5)	180	n. e. [n. e. – n. e.] 33 (18,3)	1,245 [0,80 – 1,93] 0,3279
Diarrhö	0,1069					
Frauen		144	18,5 [11,1 – 18,5] 54 (37,5)	172	4,17 [3,71 – 7,39] 98 (57,0)	0,412 [0,29 – 0,58] <0,0001
Männer		208	12,9 [9,40 – n. e.] 77 (37,0)	180	7,39 [5,55 – 9,26] 83 (46,1)	0,610 [0,45 – 0,83] 0,0019

Endpunkt Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib		Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib HR [95%-KI] p-Wert
		N	Median in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	
Gesundheitszustand (EQ-5D) – Zeit bis zur Verschlechterung[‡]						
VAS Score	0,6879					
Frauen		144	12,29 [9,30 – n. e.] 61 (42,4)	172	5,55 [3,71 – 9,26] 90 (52,3)	0,607 [0,44 – 0,84] 0,0029
Männer		208	12,91 [10,84 – n. e.] 76 (36,5)	180	7,39 [5,55 – 9,66] 82 (45,6)	0,638 [0,47 – 0,87] 0,0049
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[†]						
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	0,8829					
Frauen		144	9,49 [7,39 – n. e.] 67 (46,5)	172	5,55 [3,71 – 7,43] 93 (54,1)	0,632 [0,46 – 0,87] 0,0046
Männer		208	11,4 [7,72 – n. e.] 84 (40,4)	180	7,39 [5,55 – 9,23] 88 (48,9)	0,653 [0,48 – 0,88] 0,0055
Körperliche Funktion	0,9923					
Frauen		144	12,8 [7,49 – n. e.] 62 (43,1)	172	5,55 [3,94 – 7,66] 86 (50,0)	0,681 [0,49 – 0,95] 0,0219
Männer		208	n. e. [12,9 – n. e.] 71 (34,1)	180	9,26 [7,16 – n. e.] 73 (40,6)	0,669 [0,48 – 0,93] 0,0164
Rollenfunktion	0,9915					
Frauen		144	9,17 [5,55 – 12,5] 75 (52,1)	172	3,75 [3,29 – 6,83] 98 (57,0)	0,713 [0,53 – 0,97] 0,0285
Männer		208	9,23 [7,36 – 17,1] 94 (45,2)	180	5,65 [4,14 – 7,43] 93 (51,7)	0,696 [0,52 – 0,93] 0,0137

Endpunkt Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib		Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib
		N	Median in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	HR [95%-KI] p-Wert
Emotionale Funktion	0,3245					
Frauen		144	15,7 [9,49 – n. e.] 55 (38,2)	172	12,4 [7,39 – n. e.] 65 (37,8)	0,815 [0,57 – 1,17] 0,2669
Männer		208	n. e. [n. e. – n. e.] 48 (23,1)	180	n. e. [9,23 – n. e.] 53 (29,4)	0,631 [0,43 – 0,93] 0,0212
Kognitive Funktion	0,5374					
Frauen		144	9,23 [7,39 – n. e.] 70 (48,6)	172	6,67 [3,81 – 8,64] 88 (51,2)	0,720 [0,52 – 0,99] 0,0417
Männer		208	9,46 [7,43 – n. e.] 85 (40,9)	180	8,34 [5,62 – n. e.] 77 (42,8)	0,830 [0,61 – 1,13] 0,2363
Soziale Funktion	0,1456					
Frauen		144	12,8 [9,49 – n. e.] 59 (41,0)	172	5,32 [3,71 – 5,55] 101 (58,7)	0,502 [0,36 – 0,70] < 0,0001
Männer		208	12,5 [7,39 – n. e.] 86 (41,3)	180	6,47 [5,39 – 9,26] 90 (50,0)	0,687 [0,51 – 0,92] 0,0129
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]						
Melanoma Subscale	0,4159					
Frauen		144	n. e. [10,2 – n. e.] 55 (38,2)	172	5,55 [4,04 – n. e.] 83 (48,3)	0,614 [0,44 – 0,87] 0,0055
Männer		208	n. e. [9,23 – n. e.] 80 (38,5)	180	7,56 [5,55 – 12,9] 78 (43,3)	0,722 [0,53 – 0,99] 0,0410

Endpunkt Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib		Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib
		N	Median in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	HR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis						
UE mit CTCAE Grad ≥ 3	0,8510					
Frauen		143	6,0 [3,3 – 12,0] 85 (59,4)	170	1,8 [1,0 – 3,3] 116 (68,2)	0,68 [0,51 – 0,90] 0,007
Männer		207	11,5 [7,4 – n. e.] 101 (48,8)	179	3,0 [1,9 – 6,6] 108 (60,3)	0,64 [0,49 – 0,84] 0,001
SUE	0,0898					
Frauen		143	n. e. [11,8 – n. e.] 62 (43,4)	170	n. e. [n. e. – n. e.] 56 (32,9)	1,29 [0,90 – 1,85] 0,171
Männer		207	n. e. [n. e. – n. e.] 69 (33,3)	179	n. e. [n. e. – n. e.] 66 (36,9)	0,85 [0,61 – 1,19] 0,343
Abbruch wegen UE	0,3047					
Frauen		143	n. e. [n. e. – n. e.] 25 (17,5)	170	n. e. [n. e. – n. e.] 22 (12,9)	1,29 [0,73 – 2,30] 0,378
Männer		207	n. e. [n. e. – n. e.] 19 (9,2)	179	n. e. [n. e. – n. e.] 19 (10,6)	0,82 [0,43 – 1,54] 0,534

* Berechnung mittels Wald-Chi-Quadrat-Test nach entsprechender Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die Subgruppenvariable Geschlecht und den Interaktionsterm Behandlung*Geschlecht

† Eine Zunahme (Symptomatik) bzw. Verminderung (Lebensqualität) des Scores um mindestens 10 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen (25;32;33)

‡ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen (3;34)

§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 4 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen (35)

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis; VAS, Visuelle Analogskala

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D)

Gesundheitszustand: EQ-5D Datenschnitt: 17. April 2014	COMBI-v	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 352)	Vemurafenib (N = 352)
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes*: VAS Score		
Patienten mit Ereignis (n, %)	137 (38,9)	172 (48,9)
Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	12,91 [11,04 – n. e.]	6,47 [5,55 – 8,34]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,615 [0,49 – 0,77]	
p-Wert‡	< 0,0001	
<p>* Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen (3;34)</p> <p>† Schätzung mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen</p> <p>‡ berechnet mit Hilfe eines Wald-Chi-Quadrat-Tests</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; VAS, Visuelle Analogskala</p>		

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Gesamtpopulation	<p><u>1. Datenschnitt (17.04.2014):</u> Median: n. e. vs. 17,2 Monate HR: 0,69 [0,53 – 0,89] p = 0,005</p> <p><u>2. Datenschnitt (13.03.2015):</u> Median: 25,6 vs. 18,0 Monate HR: 0,66 [0,53 – 0,81] p < 0,001</p>	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Frauen	<p><u>1. Datenschnitt (17.04.2014):</u> Median: n. e. vs. 17,2 Monate HR: 0,46 [0,30 – 0,71] p < 0,001</p> <p><u>2. Datenschnitt (13.03.2015):</u> Median: n. e. vs. 16,7 Monate HR: 0,48 [0,35 – 0,67] p < 0,001</p>	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich*
Männer	<p><u>1. Datenschnitt (17.04.2014):</u> Median: 18,3 vs. 16,8 Monate HR: 0,87 [0,62 – 1,22] p = 0,420</p> <p><u>2. Datenschnitt (13.03.2015):</u> Median: 20,7 vs. 19,2 Monate HR: 0,82 [0,62 – 1,09] p = 0,168</p>	Geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt*
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben		
Frauen	Median: 15,6 vs. 7,4 Monate HR: 0,44 [0,32 – 0,61]	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Männer	Median: 9,5 vs. 7,2 Monate HR: 0,65 [0,50 – 0,85]	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Tumoransprechen		
Gesamtansprechrates	64% vs. 51% RR: 1,25 [1,10 – 1,42] p = 0,0006	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dauer des Ansprechens	Median: 13,8 vs. 7,5 Monate	

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung		
Fatigue	Median: 5,3 vs. 3,7 Monate HR: 0,85 [0,71 – 1,03] p = 0,1043	Geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt*
Übelkeit/Erbrechen	Median: 15,6 vs. 9,3 Monate HR: 0,78 [0,62 – 0,99] p = 0,0393	Geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt*
Schmerzen	Median: 13,6 vs. 5,8 Monate HR: 0,61 [0,49 – 0,76] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich*
Dyspnoe	Median: n. e. HR: 0,84 [0,65 – 1,08] p = 0,1786	Geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt*
Schlaflosigkeit	Median: n.e. vs. 8,3 Monate HR: 0,52 [0,40 – 0,67] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich*
Appetitverlust	Median: n.e. vs. 9,2 Monate HR: 0,48 [0,37 – 0,62] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich*
Obstipation	Median: n. e. HR: 1,41 [1,05 – 1,90] p = 0,0233	Geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt*
Diarrhö	Median: 18,5 vs. 5,55 Monate HR: 0,51 [0,40 – 0,64] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich*
Gesundheitszustand (EQ-5D) – Zeit bis zur Verschlechterung		
VAS Score	Median: 12,9 vs. 6,5 Monate HR: 0,615 [0,49 – 0,77] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median: 11,1 vs. 5,6 Monate HR: 0,64 [0,51 – 0,79] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich*
Körperliche Funktion	Median: 15,2 vs. 7,4 Monate HR: 0,66 [0,53 – 0,83] p = 0,0005	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich*
Rollenfunktion	Median: 9,2 vs. 5,55 Monate HR: 0,69 [0,56 – 0,85] p = 0,0006	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich*

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Emotionale Funktion	Median: n. e. vs. 13,3 Monate HR: 0,70 [0,54 – 0,91] p = 0,0080	Zusatznutzen, Ausmaß: gering*
Kognitive Funktion	Median: 9,4 vs. 7,4 Monate HR: 0,77 [0,62 – 0,96] p = 0,0204	Zusatznutzen, Ausmaß: gering*
Soziale Funktion	Median: 12,3 vs. 5,55 Monate HR: 0,59 [0,47 – 0,73] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
Melanoma Subscale	Median: n. e. vs. 7,4 Monate HR: 0,665 [0,53 – 0,84] p = 0,0005	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	Median: 10,1 vs. 2,7 Monate HR: 0,645 [0,53 – 0,78] p < 0,0001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich*
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median: n. e. HR: 1,03 [0,80 – 1,32] p = 0,8189	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt*
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median: n. e. HR: 1,01 [0,66 – 1,55] p = 0,9572	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median: 3,6 vs. 0,3 Monate HR: 0,29 [0,24 – 0,35] p < 0,0001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Median: n.e. HR: 0,17 [0,12 – 0,24] p < 0,0001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich*
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenkrankun- gen	Median: 10,0 vs. 1,0 Monate HR: 0,48 [0,40 – 0,59] p < 0,0001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti- nums	Median: n. e. HR: 1,36 [1,04 – 1,78] p = 0,0229	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt*
* Ausmaß des Zusatznutzens gemäß der Nutzenbewertung des IQWiG (3) Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, Visuelle Analogskala		

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – 2. Datenschnitt

Verträglichkeit Datenschnitt: 13. März 2015*	COMBI-v	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 350)	Vemurafenib (N = 349)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit Ereignis (n, %)	345 (99)	345 (99)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,3 [0,2 – 0,4]	0,2 [0,1 – 0,2]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,62 [0,53 – 0,72]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)		
Patienten mit Ereignis (n, %)	199 (57)	232 (66)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	8,7 [5,7 – 12,0]	2,7 [1,8 – 3,6]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,66 [0,55 – 0,80]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit Ereignis (n, %)	151 (43)	136 (39)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	24,8 [19,3 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,04 [0,83 – 1,32]	
p-Wert‡	0,723	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
Patienten mit Ereignis (n, %)	55 (16)	48 (14)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,06 [0,72 – 1,56]	
p-Wert‡	0,760	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes^s		
Patienten mit Ereignis (n, %)	231 (66)	319 (91)
Hautausschlag	84 (24)	150 (43)
Pruritus	36 (10)	78 (22)
Trockene Haut	33 (9)	67 (19)
Alopezie	23 (7)	136 (39)
Hyperkeratose	18 (5)	89 (26)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	15 (4)	81 (23)
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom	8 (2)	55 (16)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	3,6 [2,5 – 4,9]	0,3 [0,3 – 0,3]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,30 [0,25 – 0,35]	
p-Wert‡	< 0,001	

Verträglichkeit Datenschnitt: 13. März 2015*	COMBI-v	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 350)	Vemurafenib (N = 349)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen[§]		
Patienten mit Ereignis (n, %)	42 (12)	155 (44)
Hautpapillom	8 (2)	82 (23)
Plattenepithelkarzinom [§]	3 (<1)	32 (9)
Keratoakanthom	2 (<1)	35 (10)
Plattenepithelkarzinom der Haut [§]	2 (<1)	21 (6)
Papillom	1 (<1)	15 (4)
Melanozytischer Nävus	2 (<1)	19 (5)
Seborrhoische Keratose	9 (3)	10 (3)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [9,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,19 [0,14 – 0,27]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen[§]		
Patienten mit Ereignis (n, %)	195 (56)	249 (71)
Arthralgie	93 (27)	182 (52)
Myalgie	66 (19)	56 (16)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	9,6 [6,3 – 13,8]	1,0 [0,7 – 1,5]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,53 [0,44 – 0,64]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[§]		
Patienten mit Ereignis (n, %)	140 (40)	101 (29)
Husten	77 (22)	40 (11)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [23,0 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,40 [1,08 – 1,80]	
p-Wert [‡]	0,011	
[*] nach einer medianen Expositionszeit von 11,0 Monaten im Kombinations- bzw. 6,0 Monaten im Vemurafenib-Arm [†] Schätzung mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen [‡] berechnet mit Hilfe eines Wald-Chi-Quadrat-Tests [§] Dargestellt sind Ereignisse von besonderem Interesse, operationalisiert über die genannten SOCs, sowie die zugehörigen Preferred Terms (PTs). Es wurden nur PTs dargestellt, die bei ≥ 15% der Patienten in einem der beiden Studienarme auftraten. Für den SOC-Begriff „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ wurden alle PTs mit einer Häufigkeit von ≥ 3% dargestellt. [§] Die Ereignisse beziehen sich in beiden Fällen auf das Auftreten kutaner Plattenepithelkarzinome Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class		

Literaturverzeichnis

- (1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand: August 2015.
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2013-B-009, Trametinib zur Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2014 Apr 28.
- (3) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 354. Trametinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1180/2015-12-28_A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Dec 28.
- (4) DGHO Onkopedia Leitlinien. Melanom. Verfügbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom>. Stand: Oktober 2014.
- (5) Vultur A, Villanueva J, Herlyn M. Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease. Clin Cancer Res. 2011;17(7):1658-63.
- (6) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009;27(36):6199-206.
- (7) American Cancer Society (ACS): Melanoma Skin Cancer 2015. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003120-pdf.pdf>. Zugriff am 14.12.2015.
- (8) Trinh VA, Davis JE, Anderson JE, Kim KB. Dabrafenib therapy for advanced melanoma. Ann Pharmacother. 2014;48(4):519-29.
- (9) Leitlinienprogramm Onkologie. Malignes Melanom. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Langversion 1.1. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf. 2013 Feb.
- (10) Dossett LA, Kudchadkar RR, Zager JS. BRAF and MEK inhibition in melanoma. Expert opinion on drug safety. 2015;14(4):559-70.
- (11) Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. J Am Acad Dermatol. 2015;72(2):221-36; quiz 37-8.
- (12) Queirolo P, Picasso V, Spagnolo F. Combined BRAF and MEK inhibition for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma. Cancer Treat Rev. 2015;41(6):519-26.
- (13) GlaxoSmithKline. BRF113220: An Open-Label, Dose-Escalation, Phase IB/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Combination with the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with BRAF Mutant Metastatic Melanoma. Clinical Study Report. 2014 Sep 12. Das Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (14) Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015.
- (15) Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015;372(1):30-9.
- (16) Thota R, Johnson DB, Sosman JA. Trametinib in the treatment of melanoma. Expert Opin Biol Ther. 2015;15(5):735-47.

- (17) Menzies AM, Long GV. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2014;20(8):2035-43.
- (18) Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Trametinib (Mekinist®). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/197/>. 2015 Sep 16. Das Dokument liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits vor.
- (19) Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. Lancet. 2000;355(9209):1064-9.
- (20) Cook DI, GebSKI VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. Med JAust. 2004;180(6):289-91.
- (21) Kleist P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen. Schweiz Med Forum. 2007;7:794–9.
- (22) Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. Lancet. 2005;365(9454):176-86.
- (23) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.2. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf. 2015 Apr 22.
- (24) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 291. Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf. 2015 Mar 30.
- (25) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 318. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Aug 13.
- (26) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 290. Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Mar 30.
- (27) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 214. Trastuzumab Emtansin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf. 2014 Mar 28.
- (28) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_TrG.pdf. 2015 Jun 18.
- (29) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2265/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_BAnz.pdf. 2015 Jun 18.
- (30) Novartis Pharma GmbH. MEK116513: A Phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor dabrafenib and the MEK inhibitor trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma. Zusatzanalysen.

- (31) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2835/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_TrG.pdf. 2014 Jun 5.
- (32) Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012;367(2):107-14.
- (33) Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
- (34) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 162. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf. 2013 Apr 15.
- (35) Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes. 2007;5:70.
- (36) Askew RL, Xing Y, Palmer JL, Cella D, Moye LA, Cormier JN. Evaluating minimal important differences for the FACT-Melanoma quality of life questionnaire. Value Health. 2009;12(8):1144-50.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Trametinib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das Verfahren zu Trametinib (Mekinist®) ist die dritte frühe Nutzenbewertung eines zielgerichteten Kinase-Inhibitors bei Patienten mit BRAF-V600E-positivem, fortgeschrittenem Melanom. Trametinib wurde bereits im Juli 2014 von der EMA als Monotherapie zugelassen, aber in Deutschland bisher nicht vom pharmazeutischen Unternehmer in Verkehr gebracht. Die Zulassung für die Kombinationstherapie mit Dabrafenib folgte im November 2015. Der G-BA hat Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für beide Indikationen festgelegt und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="147 940 1285 1283"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>zusätzliche Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Kombination mit Dabrafenib</td> <td rowspan="2">Vemurafenib</td> <td rowspan="2">erheblich</td> <td rowspan="2"></td> <td>Frauen</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td>Monotherapie</td> <td>Vemurafenib</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td></td> <td></td> <td>kein</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	zusätzliche Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Kombination mit Dabrafenib	Vemurafenib	erheblich		Frauen	erheblich	Hinweis	Männer	nicht quantifizierbar	Hinweis	Monotherapie	Vemurafenib	nicht quantifizierbar			kein	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																										
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	zusätzliche Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																									
Kombination mit Dabrafenib	Vemurafenib	erheblich		Frauen	erheblich	Hinweis																									
				Männer	nicht quantifizierbar	Hinweis																									
Monotherapie	Vemurafenib	nicht quantifizierbar			kein	-																									

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib ist als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombinations- und für die Monotherapie geeignet. Alternative ist die Immuntherapie mit Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab. • Für die Kombination mit Dabrafenib liegen erfreulicherweise Daten von zwei randomisierten Studien zum Vergleich der Kombinations- gegenüber einer Monotherapie vor. Die Kombination Dabrafenib + Trametinib führt zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Steigerung der Remissionsrate im Vergleich mit Vemurafenib- oder Dabrafenib-Monotherapie. Substanzklassenspezifische Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitor-Monotherapie, insbesondere das Auftreten von kutanen Sekundärneoplasien, werden durch die Kombinationstherapie weitgehend verhindert. • Die Monotherapie mit Trametinib ist wirksamer als die Chemotherapie mit Dacarbazin oder Paclitaxel, aber im indirekten Vergleich weniger wirksam als die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib. <p>Der Zusatznutzen von Trametinib liegt in der Kombinationstherapie mit einer klinisch relevanten Verzögerung der Resistenzentwicklung gegenüber der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren. Verhindert wird die Resistenzentwicklung nicht. Der statistisch signifikante, geschlechtsspezifische Unterschied zugunsten der Frauen in der Studie COMBI-v ist ungeklärt. Mögliche Ursache ist eine Imbalance in der Randomisierung.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2014 wurden 19.700 neue Erkrankungsfälle erwartet [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>59, für Männer bei 66 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor [2]</p> <p>Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ, in der fortgeschrittenen und metastasierten Behandlungsanspruch palliativ. Vor der Einführung der neuen Medikamente lag die mittlere Überlebenszeit bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen zusätzlich folgende Arzneimittel zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BRAF Inhibitor bei BRAF V600 Mutation <ul style="list-style-type: none"> o Vemurafenib o Dabrafenib - MEK Inhibitor bei BRAF V600 Mutation <ul style="list-style-type: none"> o Trametinib in Kombination mit Dabrafenib o Cobemitinib in Kombination mit Vemurafenib - Immunologischer Checkpoint-Modulator <ul style="list-style-type: none"> o Ipilimumab o Nivolumab o Pembrolizumab 	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Bei 45-50% der Patienten mit metastasiertem Melanom ist eine <i>BRAF</i> V600-Mutation mit Aktivierung des MAPK-Signalübertragungswegs nachweisbar. Die orale Therapie mit einem der zielgerichteten BRAF-Inhibitoren Dabrafenib oder Vemurafenib führt bei etwa 50% der Patienten zu einer Remission, gefolgt von einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Chemotherapie mit Dacarbazin.</p> <p>Eine alternative Strategie zur Blockade des aktivierten MAPK-Signalübertragungswegs ist die Inhibition von MEK (Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK)). Am weitesten entwickelt in der klinischen Forschung des Melanoms sind Come-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>tinib und Trametinib.</p> <p>Bisher publizierte Ergebnisse randomisierter Studien zur Wirksamkeit von MEK-Inhibitoren in Mono- oder Kombinationstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p>Tabelle 2: MEK-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</p>							
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Flaherty, [3] Dossier	Erstlinie, <i>BRAF</i> mutiert	Dacarbazin	Trametinib	322	8 vs 22 p = 0,01	1,5 vs 4,9 0,42 p < 0,0001	11,3 vs 15,6 n. s.
Flaherty, [4]	Erstlinie <i>BRAF</i> mutiert	Dabrafenib	Dabrafenib + Trametinib	172	54 vs 76 p = 0,03	5,8 vs 9,4 0,39 p < 0,001	20,2 vs 23,8 n. s.
Larkin, 2014 [5] update	Erstlinie <i>BRAF</i> mutiert	Vemurafenib	Vemurafenib + Cometinib	495	53 vs 69 p = 0,0014	6,2 vs 9,9 0,51 p < 0,001	17,4 vs 22,3 0,70 p = 0,005
Long, [6]	Erstlinie	Dabrafenib	Dabrafenib + Trametinib	423	53 vs 69	8,8 vs 11,0	18,7 vs 25,1

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
COMBI-d	<i>BRAF</i> mutiert				p = 0,0014	0,67 p = 0,0004	0,71 p = 0,011	
Robert, [7] COMBI-v	Erstlinie <i>BRAF</i> mutiert	Vemurafenib	Dabrafenib + Trametinib	704	51 vs 64 p = 0,0006	7,3 vs 11,4 0,56 p < 0,001	18,0 vs 25,6 0,66 p < 0,001	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Trametinib</p> <p>A Kombinationstherapie mit Dabrafenib</p> <p>A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Vemurafenib festgelegt. Die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib ist als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Alternative ist die Immuntherapie mit Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab. Auch diese Immunmodulatoren können in der Erstlinientherapie von Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eingesetzt werden.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews. Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt. Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation die Wirkstoffe Ipilimumab und Dacarbazin in Betracht. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zu-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet) konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600- positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden. Vemurafenib wird als die Therapieoption mit der derzeit deutlich besseren Evidenz in der Erstlinientherapie gegenüber den anderen Therapieoptionen, zu denen auch Ipilimumab zählt, bewertet. Dabei wurden insbesondere auch die Ergebnisse aus den Nutzenbewertungen von Ipilimumab und Vemurafenib berücksichtigt. In der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Wirkstoff wurde diesbezüglich keine neue Evidenz eingebracht, die eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen würde, so dass für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanom Vemurafenib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A4. 2. Studien</p> <p>Mit den Studien COMBI-d und COMBI-v liegen zwei multizentrische, randomisierte, zweiarmige Phase-III-Studien vor, in denen Patienten in einem Arm mit Dabrafenib + Trametinib, im Kontrollarm mit Dabrafenib (COMBI-d) bzw. Vemurafenib (COMBI-v) behandelt wurden. Primärer Endpunkt von COMBI-d war progressionsfreies Überleben, primärer Endpunkt von COMBI-v war das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].</p>	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens der Kombination von Dabrafenib mit Trametinib legte der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, aktiv kontrollierten Studie COMBI-v (MEK116513) vor, in der die Dabrafenib-Trametinib-Kombination direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib verglichen wurde. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom und nachgewiesener BRAF-V600E- bzw. BRAF-V600K-Mutation eingeschlossen. Patienten mit einer vorangegangenen systemischen Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms im Stadium IIIc oder Stadium IV sind nicht in die Studie eingeschlossen worden – eine vorherige adjuvante (auch systemische) Therapie war jedoch kein Ausschlusskriterium. Laut Fachinformation besteht keine Einschränkung bezüglich der Vorbehandlung, da die Dabrafenib-Trametinib-Kombination für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen ist. Da die Studienpopulation ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten umfasst, wird das Anwendungsgebiet nicht vollständig abgedeckt. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A4. 3. Endpunkte</p> <p>A4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation und war primärer Endpunkt der Studie COMBI-v. In den beiden Studien führte die Kombination zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 6,4 – 7,6 Monate. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit in der Studie COMBI-v kann etwas unterschätzt werden, da Switching (Crossover) nach der Interim-Analyse erlaubt war und von 8% der Patienten im Vemurafenib-Arm in Anspruch genommen wurde. In COMBI-d war Switching nicht vorgesehen.</p> <p>Switching (Crossover) erklärt auch die Diskrepanz zwischen der Phase-III-Studie und der vorhergehenden Phase-I/II-Studie [4]. Hier fand sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit, allerdings wechselten 83% der Patienten bei Progress vom Mono- in den Kombinationstherapiearm.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 und des 2. Datenschnitts vom 13.03.2015 herangezogen. Für die Behandlung mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination zeigte sich für die Gesamtpopulation zum ersten Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Vemurafenib (Hazard Ratio (HR): 0,69, 95%- Konfidenzintervall (KI) [0,53; 0,89]; p = 0,005), wobei die mediane Überlebenszeit im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde (95%-KI [18,3; n.e.]). Eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Dabrafenib-Trametinib-Arm zeigte sich gegenüber dem Vergleichsarm für die Gesamtpopulation auch zum zweiten Datenschnitt (HR: 0,66, 95%-KI [0,53; 0,81]; p < 0,001) mit einer medianen Überlebenszeit im Dabrafenib-Trametinib-Arm von 25,6 Monaten gegenüber 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm (Absolute Differenz: +7,6 Monate). Diese Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet, womit auf Endpunktebene ein beträchtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib festgestellt wird. Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab für beide Datenschnitte einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Demnach wiesen Frauen in beiden Datenschnitten bessere Ergebnisse auf als Männer: Das Hazard Ratio betrug für die Subgruppe der weiblichen Patienten im ersten Datenschnitt 0,46 (95%-KI [0,30; 0,71]; p < 0,001) und im zweiten Daten-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>schnitt 0,48 (95%-KI [0,35; 0,67]; $p < 0,001$). Der Median der Überlebenszeit wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht gegenüber einer medianen Überlebenszeit im Vemurafenib-Arm von 17,2 Monaten zum ersten Datenschnitt und 16,7 Monaten zum zweiten Datenschnitt. Für die Subgruppe der männlichen Patienten ergab die Subgruppenanalyse dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Vemurafenib-Arm; das Hazard Ratio betrug im ersten Datenschnitt 0,87 (95%-KI [0,62; 1,22]; $p = 0,420$) und im zweiten Datenschnitt 0,82 (95%-KI [0,62; 1,09]; $p = 0,168$). Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm versus Vemurafenib-Arm zum ersten Datenschnitt 18,3 versus 16,8 Monate im und zum zweiten Datenschnitt 20,7 versus 19,2 Monate. Es besteht die Möglichkeit, dass geschlechtsassoziierte Unterschiede in Gewicht, Körpergröße und Kreatinin-Clearance Einfluss auf die Pharmakokinetik nehmen können. Da weibliche Patienten in der Regel ein geringeres Gewicht und eine etwas geringere Kreatinin-Clearance als Männer aufweisen, besteht bei weiblichen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Wirkstoffexposition. Solche Einflussfaktoren wären demnach geschlechtsassoziiert, jedoch nicht geschlechtsspezifisch im Sinne eines biologischen Geschlechtsmerkmals. In den Pharmakokinetik-Studien des pharmazeutischen Unternehmers zeigten sich Unterschiede bei der oralen Clearance zwischen weiblichen und männlichen Patienten sowie in Abhängigkeit vom Körpergewicht, jedoch wurden diese nicht als klinisch relevant erachtet. In der Folge wurde</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die Dabrafenib-Trametinib-Kombination mit einer einheitlichen Dosierung für männliche und weibliche Patienten zugelassen. Dosisanpassungen beispielsweise nach Körpergewicht oder Nierenfunktion sind laut Fachinformation nicht vorgesehen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts verbliebener Unsicherheiten, insbesondere bezüglich weiterer möglicher geschlechtsassoziierter jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren, sowie einer Imbalance der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Studienarmen trotz Randomisierung, wurde der Zusatznutzen für diesen Endpunkt trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht auf der Grundlage der Gesamtpopulation bewertet. Die beobachtete Effektmodifikation wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet; hier verbleiben offene wissenschaftliche Fragestellungen.</p>
	<p>A4. 3. 2. Morbidität A4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von COMBI-d. Die progressionsfreie Überlebenszeit war in COMBI-d und COMBI-v statistisch signifikant um 2,2 – 4,1 Monate verlängert, in der Vorstudie um 3,6 Monate.</p>	<p>Für die Endpunktkategorie Morbidität wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 herangezogen.</p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug für die Gesamtpopulation 11,4 Monate für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber 7,3 Monaten im Vemurafenib-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,56, 95%-KI [0,46; 0,69], $p < 0,001$). Auch beim PFS zeigte sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine signifikante geschlechtsspezifische Interaktion ($p < 0,001$): Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die Dabrafenib-Trametinib-Kombination bei weiblichen Patienten 15,6 Monaten (HR: 0,44, 95%-KI [0,32; 0,61]) und bei männlichen Patienten 9,5 Monate (HR: 0,65, 95%-KI [0,50; 0,85]). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender (radiologischer via MRT oder CT sowie photographischer) Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
	<p>A4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsraten von Dabrafenib + Trametinib liegen in den drei randomisierten Studien zwischen 64 und 76%, signifikant höher als unter der jeweiligen Monotherapie mit 51 – 54%, siehe Tabelle 2.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen EORTC-QLQ C30, EQ-5D VAS und FACT-M erhoben. Bei Auswertung von EORTC-QLQ C30 ergeben sich in COMBI-v signifikante Unterschiede zugunsten der Kombination Dabrafenib + Trametinib bei den Endpunkten Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhoe gegenüber der Monotherapie mit Vemurafenib. Auch bei Auswertung von FACT-M zeigt sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität mit einem Hazard Ratio von 0,67.</p> <p>A4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkung, die in COMBI-v unter Dabrafenib+Trametinib häufiger als im Dabrafenib-Arm auftraten, war Fieber mit 53% vs 21%, davon im CTCAE-Grad 3/4 4% vs 1%. Seltener traten Hautausschlag, Fotosensibilisierung, Hand-Fuß-Syndrom, Plattenepithelkarzinome der Haut, Keratokeranthome und Hyperkeratosen auf.</p> <p>Auch in COMBI-d trat Fieber im CTCAE-Grad 3/4 mit 7% unter Dabrafenib+Trametinib häufiger als im Dabrafenib-Arm mit 2%). Seltener traten Plattenepithelkarzinome der Haut, Hyperkeratosen, Alopezie und Hand-Fuß-Syndrom auf.</p>	<p>Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 herangezogen.</p> <p><i>EORTC-QLQ-C30</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben, operationalisiert über die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Für alle 6 untersuchten Funktionsskalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: globaler Gesundheitszustand (HR 0,64, 95%-KI [0,51; 0,79]; p < 0,001), körperliche Funktion (HR 0,66, 95%-KI [0,53; 0,83]; p < 0,001), Rollenfunktion (HR 0,69, 95%-KI [0,56; 0,85]; p < 0,001), emotionale Funktion (HR 0,70, 95%-KI [0,54; 0,91]; p < 0,001), kognitive Funktion (HR 0,77, 95%-KI [0,62; 0,96]; p < 0,001) und soziale Funktion (HR 0,59, 95%-KI [0,47; 0,73]; p < 0,001)</p> <p><i>Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des EQ-5D)</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse war erforderlich, weil das Responsekriterium im Protokoll der Studie nicht präspezifiziert war, sondern post hoc festgelegt wurde. Durch die nachgereichte Sensitivitätsanalyse, in der die Zeit bis zur klinisch relevanten Ver-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>schlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte betrachtet wurde, bestätigte sich die Robustheit der Ergebnisse, sodass der Endpunkt herangezogen werden konnte. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR 0,62, 95%-KI [0,49; 0,77]; $p < 0,001$).</p> <p><i>FACT-M</i></p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität zog der pharmazeutische Unternehmer zudem die melanomspezifische Subskala des FACT-M-Fragebogen heran. Der FACT-M besteht aus 4 allgemeinen gesundheitsbezogenen Subskalen (physisches, soziales, emotionales und funktionales Wohlbefinden), einer melanomspezifischen Subskala und einer Subskala zur chirurgischen Melanombehandlung. Da jedoch nicht hinreichend begründet wurde, inwieweit die alleinige Auswertung der melanomspezifischen Subskala des FACT-M repräsentativ für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Melanompatienten ist, konnte diese bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden.</p> <p><i>Nebenwirkungen</i></p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 herangezogen. Die im Nachgang zur mündlichen Anhörung seitens des pharmazeutischen Unternehmers nachgereichten Analysen der unerwünschten Ereignis-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>se zum 2. Datenschnitt bestätigen weitestgehend die vorliegenden Ergebnisse, wurden jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da eine Nachbeobachtung von Endpunkten außerhalb des Gesamtüberlebens laut Studienunterlagen über den 1. Datenschnitt hinaus nicht erfolgen sollte. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen wurden für die Bewertung der Nebenwirkungen – mit Ausnahme der spezifischen UE Fieber und Schüttelfrost – zeitadjustierte Analysen herangezogen, wobei bei den jeweiligen Endpunkten die Zeit bis zum ersten Ereignis gemessen wurde.</p> <p>In der Gesamtschau aller Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen überwiegend positive Effekte für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib vor, insbesondere in der bedeutsamen Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3). Zudem zeigen sich für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination deutlich weniger unerwünschte Ereignisse, die als „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ klassifiziert wurden (übergeordnete Systemorganklasse [SOC] nach MedDRA) und denen in der Vemurafenib-Therapie in Bezug auf das Auftreten von Sekundär malignomen eine besondere Relevanz zukommt. Unter dieser übergeordneten Kategorie subsummiert sind sowohl maligne, nicht sicher abgrenzbare als auch gutartige Neubildungen. Für den Endpunkt „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigt sich ein Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Kombination gegenüber Vemurafenib. Zudem zeigt sich bei den weiteren spezifischen unerwünschten Ereignissen (Fieber und Schüttelfrost), bei einer nur qualitativen Interpretationsmöglichkeit, ein potenzieller Nachteil für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Bei „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ (SUE) und „Abbruch wegen UE“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Abwägung des Schweregrades der Nebenwirkungen und der klinischen Relevanz überwiegen in der Gesamtschau die positiven Effekte deutlich. Der G-BA stellt in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib fest.
	<p>A4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich und umfangreich. Er identifiziert auch den schon in der Erstpublikation erkennbaren Therapieunterschied zwischen Männern und Frauen in der Studie COMBI-v. Der Unterschied ist deutlich und wird auch in einer monozentrischen, multivariaten Analyse zusammen mit dem LDH-Wert als unabhängiger Parameter identifiziert [8].</p> <p>Die Erklärung ist unklar. Auffällig ist, dass die Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Studienarmen in COMBI-v unterschiedlich war. Nur 51% der Patienten im Vemurafenib-Arm waren männlich, gegenüber 59% im Kombinationsarm.</p> <p>In COMBI-d findet sich dieser Unterschied nicht, auch nicht in den ande-</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ren bisher publizierten Studien zum Einsatz der BRAF-Inhibitoren allein oder in Kombination.	
	<p>A5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>In zwei randomisierten Studien von hoher Qualität führt die Kombination BRAF-Inhibitor + Trametinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden verbessert. Substanzklassenspezifische Nebenwirkungen der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren, insbesondere die Entstehung von Sekundärneoplasien, werden durch die Kombination vermieden. Die Kombination verlängert die Zeit bis zur Entstehung einer Therapiere-sistenz, verhindert sie aber nicht.</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombination von Trametinib mit Dabrafenib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, dem insbesondere eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer als auch eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der krankheitsbedingten Symptomatik, bei zugleich positiven Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und einer bedeutsamen Ver-ringering von Nebenwirkungen zugrunde liegt.</p> <p>Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zu-grunde liegen, können in der vorliegenden Bewertung maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzer-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		rungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
	<p>B Monotherapie</p> <p>B4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Vemurafenib festgelegt, abweichend von einer vorherigen Diskussion über Dacarbazin und diskrepant zum Kontrollarm der Zulassungsstudie. Wir unterstützen diese Festlegung des G-BA, sie entspricht der klinischen Entscheidungssituation. Dacarbazin stellt nicht länger einen Therapiestandard beim Melanom dar.</p> <p>Die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib ist als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Alternative ist die Immuntherapie mit Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab. Auch diese Immunmodulatoren können in der Erstlinientherapie von Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eingesetzt werden.</p>	Siehe oben

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>B4. 2. Studien</p> <p>Mit der Studie METRIC liegt eine multizentrische, randomisierte, zweiar-mige Phase-III-Studie zum Vergleich von Trametinib und Chemotherapie vor. Bei der Chemotherapie konnte der behandelnde Arzt zwischen Dacarbacin und Paclitaxel wählen. Primärer Endpunkt von METRIC war das progressionsfreie Überleben. Die Patienten wurden 2:1 zugunsten von Trametinib randomisiert. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].</p>	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Der pharmazeuti-sche Unternehmer hat einen indirekten Vergleich der beiden Wirk-stoffe vorgelegt. Der indirekte Vergleich kann jedoch aufgrund metho-discher Mängel nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In den für den indirekten Vergleich herangezogenen rand-omisierten, kontrollierten Studien (Trametinib: METRIC; Vemurafe-nib: BRIM 3) wurde im jeweiligen bewertungsrelevanten Kontrollarm nicht für alle eingeschlossenen Patienten dieselbe Vergleichsthera-pie angewendet (METRIC: Dacarbazin oder Paclitaxel; BRIM 3: Dacarbazin), sodass kein einheitlicher, gemeinsamer Brückenkom-parator vorlag. Um dennoch einen Vergleich zu ermöglichen, wur-den in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analy-se Patienten der METRIC-Studie, die mit Paclitaxel behandelt wur-den, nicht berücksichtigt. Der Ausschluss dieser Patienten erfolgte allerdings nur für den Vergleichsarm der Studie, da den Studienun-terlagen nicht eindeutig zu entnehmen war, ob die Wahl des jeweils geeigneten Komparators (Dacarbazin oder Paclitaxel) bei Zuteilung zum Vergleichsarm vor oder nach der Randomisierung erfolgte. Da die Selektion der Teilpopulation nicht in beiden Studienarmen erfol-gen konnte, war die ursprüngliche Randomisierung nicht aufrecht zu erhalten. Infolgedessen ist die Strukturgleichheit der Patienten-populationen in den beiden Behandlungsarmen der METRIC-Studie nicht mehr gewährleistet und die Richtung der daraus resultieren-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den potenziellen Verzerrung nicht einschätzbar. Aus diesem Grund sind die vorgelegten Daten für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Somit liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens der Trametinib-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor
	<p>B4. 3. Endpunkte</p> <p>B4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation und war sekundärer Endpunkt der Studie METRIC. In der ersten Analyse mit Datenschnitt vom Oktober 2011 fand sich ein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zugunsten von Trametinib mit einem Hazard Ratio von 0,54 (KI 0,32-0,92). In den beiden nachfolgenden Analysen, zuletzt mit Datenschnitt vom Mai 2014, beträgt der Unterschied im Median 4,3 Monate, ist aber statistisch nicht signifikant.</p> <p>Der Einfluss von Trametinib auf die Gesamtüberlebenszeit in der Studie METRIC kann unterschätzt werden, da Switching (Crossover) erlaubt war und beim letzten Datenschnitt vom Mai 2014 von 65% der Patienten im Vemurafenib in Anspruch genommen wurde.</p>	Siehe oben

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>B4. 3. 2. Morbidität</p> <p>B4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von METRIC. Die progressionsfreie Überlebenszeit war statistisch signifikant um 3,4 Monate verlängert, relativ um das Dreifache gegenüber dem Chemotherapie-Arm.</p>	Siehe oben
	<p>B4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate von Trametinib liegt mit 22% vs 8% signifikant höher als im Chemotherapie-Arm, siehe Tabelle 2.</p>	Siehe oben
	<p>B4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden mittels des Fragebogens EORTC-QLQ C30 erhoben. Die Auswertung ist eingeschränkt durch das präspezifizierte Befragungsintervall von 6 Wochen. Beim ersten Nachbefragungszeitpunkt war bereits die Hälfte der Patienten im Kontrollarm progredient. Nach 6 Wochen zeigte die Auswertung signifikant bessere Werte bei den Parametern körperliche Funktion und Rollenfunktion.</p>	Siehe oben

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>B4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Trametinib- als im Chemotherapie-Arm auftraten, waren Hautausschlag, Diarrhoe, periphere Ödeme sowie Fatigue. Bei 7% der Patienten trat als kardiale Komplikation eine Verminderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion auf.</p>	Siehe oben
	<p>B4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Die Autoren des IQWiG-Berichtes lehnen aus methodischen Gründen eine umfangreichere Analyse der Daten zur Monotherapie ab.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Monotherapie mit Trametinib ist wirksamer als die Chemotherapie mit Dacarbazin oder Paclitaxel, aber im indirekten Vergleich weniger wirksam als die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib. Eine Rolle in der Differenzialtherapie kann Trametinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit Kontraindikationen gegen BRAF-Inhibitoren spielen, für diese Subpopulation liegen keine Daten vor.</p>	Siehe oben

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Hilgendorf I, Borchmann P, Heußner P, et al.: Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA, Adolescents and Young Adults). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/heranwachsende-und-junge-erwachsene-aya>
3. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al.: Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 364: 2507-2516, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1203421](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203421)
4. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al.: Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with V600 mutations. N Engl J Med 367:1694-1703, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1210093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210093)
5. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al.: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 371:1867-1876, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1408868](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868)
6. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 386:444-451, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)60898-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4)
7. Robert C, Karaszweska B, Schachter J et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 372:30-39, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1412690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690)
8. Menzies AM, Wilmott JS, Drummond M et al.: Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors. Cancer 121:3826-3835, 2015. DOI: [10.1002/cncr.29586](https://doi.org/10.1002/cncr.29586)

5.3 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	<< 22. Januar 2014 >>
Stellungnahme zu	<< Trametinib >>
Stellungnahme von	<< <i>Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms hat durch die Einführung zielgerichteter Therapien sowie die Entwicklung der Immuntherapie mittels Checkpointinhibitoren in den vergangenen Jahren eine deutliche Verbesserung erfahren.</p> <p>Mit einer Reihe von Neuzulassungen ging dementsprechend eine positive Nutzenbewertung für die Mehrzahl der hier angewandten Medikamente einher. Neben den Immuntherapeutika Ipilimumab, Pembrolizumab und Nivolumab betrifft dies die spezifischen Hemmer der V600-mutierten BRAF-Proteinkinase in Form der oral verfügbaren Substanzen Vemurafenib und Dabrafenib.</p> <p>Mutationen der BRAF-Kinase liegen bei ca. 50% der Patienten mit metastasierendem Melanom vor und führen über ein konstitutives Aktivierungssignal zur ungehemmten Zellproliferation. Die Hemmung dieser Kinase mit spezifischen BRAF-Inhibitoren führt in einem hohen Prozentsatz zu einer raschen Abnahme der Tumormasse und im Vergleich zur Chemotherapie einem deutlich verbesserten rezidivfreien und Gesamtüberleben.</p> <p>Eine deutlich Einschränkung des Nutzens der Therapie mit BRAF-Inhibitoren ist die Entwicklung sekundärer Resistenzen, die zu einem Rezidiv oder erneuten Progress der Erkrankung nach einer medianen Ansprechdauer von 5-7 Monaten führt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Rolle der MEK-Inhibitoren in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms</p> <p>Die Proteinkinase MEK stellt das Zielmolekül des V600-mutierten BRAF dar. Aktiviertes MEK vermittelt das proliferationsfördernde Signal an eine weitere Proteinkinase (ERK), die schließlich entscheidende Transkriptionsfaktoren aktiviert.</p> <p>Bei der sekundären Resistenz gegenüber einer Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren spielt die Aktivierung von MEK über alternative Signalwege eine wichtige Rolle. Verschiedene Überlegungen zur Wir-</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombination von Trametinib mit Dabrafenib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kung von MEK-Inhibitoren führten vor diesem Hintergrund zu einer Reihe von Studien mit unterschiedlichen Hypothesen.</p> <p>In einer 2:1 gegen konventionelle Chemotherapie randomisierten Studie an 322 Patienten mit BRAF-mutiertem, metastasierten Melanom zeigte der MEK-Inhibitor Trametinib eine signifikante Überlegenheit im progressionsfreien Überleben wie auch im Gesamtüberleben, obwohl ein Crossover nach Progression im Chemotherapiearm ermöglicht wurde.[1]</p> <p>Gegenüber einer Monotherapie mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib zeigte die Kombination von Trametinib mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib (Combi-V) eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens. [2]</p> <p>Aber auch gegenüber einer Monotherapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib alleine zeigte die Kombination mit Trametinib (Combi-D) eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens[3, 4] und im weiteren Verlauf auch des Gesamtüberlebens.[5]</p> <p>Beide Studien zeigten effektiv gleichwertige Ergebnisse. Die Kombination zeigte ein Ansprechen von 64% (Combi-V) bzw. 69% (Combi-D) gegenüber identischen 51% in der jeweiligen Monotherapie. Damit verbunden fand sich ein verbessertes Gesamtüberleben von median 25,6 Monaten (Combi-V) bzw. 25,1 Monaten (Combi-D) gegenüber 18,0 Monaten (Vemurafenib) bzw. 18,7 Monaten (Dabrafenib). [2, 5]</p> <p>Hinsichtlich der Verträglichkeit der Therapie ist bemerkenswert, dass in der Kombination bestimmte schwere Nebenwirkungen einer BRAFi-Monotherapie deutlich seltener auftreten. Dies betrifft insbesondere die erhöhte Sonnenlichtempfindlichkeit sowie das Auftreten sekundärer Neoplasien der Haut. Fieber trat hingegen häufiger in der Kombinationstherapie auf.</p> <p>Auch die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt signifikante Vorteile der Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie auf.[6]</p> <p>In einer Studie an BRAF-Inhibitor vorbehandelten Patienten, die nicht mehr auf die Monotherapie ansprachen, zeigte Trametinib nur eine vergleichsweise geringe Wirksamkeit.[7] Daher erscheint eine Strategie, zunächst mit einer alleinigen BRAF-Inhibition zu beginnen, und den MEK-Inhibitor erst bei</p>	<p>Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, dem insbesondere eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer als auch eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der krankheitsbedingten Symptomatik, bei zugleich positiven Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen zugrunde liegt.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eintreten einer BRAFi-Resistenz einzusetzen, nicht zweckmäßig.	
<p>Zusammenfassend besitzt die Kombination von BRAF- mit MEK-Inhibitoren deutliche Vorteile sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch die Rate therapiebedingter Nebenwirkungen und die Lebensqualität der Patienten.</p> <p>Damit stellen die zugelassenen Kombinationen von BRAF- und MEK-Inhibitoren derzeit einen neuen Standard für Patienten mit metastasiertem BRAF-V600-mutierten Melanom dar.</p> <p>Die Monotherapie mit Dabrafenib bzw. anderen MEK-Inhibitoren besitzt eine signifikante Aktivität bei BRAF-V600-mutiertem Melanom und ist einer konventionellen Chemotherapie überlegen. Dies gilt allerdings nur für BRAFi-naive Patienten, so dass sich die Alternative MEK-Inhibitor oder konventionelle Chemotherapie beim BRAF-mutierten Melanom nur selten stellen dürfte, sondern dass hier die Therapie der ersten Wahl in einer BRAF-Inhibition bzw. BRAF-/MEK-Inhibition bestehen dürfte.</p> <p>Obwohl keine zureichenden Daten zum direkten Vergleich mit spezifischen BRAF-Inhibitoren vorliegen, bleibt die Wirksamkeit einer Monotherapie mit MEK-Inhibitoren im Hinblick auf Ansprechraten und Remissionsdauer hinter der von BRAF-Inhibitoren und vor allem jener einer BRAFi-/MEKi-Kombination zurück.</p>	Siehe oben

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.30 Z3	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung wird unter Verweis auf das Methodenwerk des IQWiG und dem Vorliegen lediglich einer geeigneten Studie in der Ergebnissicherheit lediglich ein "Hinweis" zuerkannt.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist es wiederum schwer nachvollziehbar, warum in der zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich der BRAF-Inhibitor Vemurafenib benannt wird, nicht aber das weitgehend äquivalente und in derselben Indikation als Monotherapie zugelassene Dabrafenib.</p> <p>Bei Vorgabe der realistischen ZVT Vemurafenib <u>oder</u> Dabrafenib finden sich mit Combi-V und Combi-D zwei geeignete Studien mit nahezu identischen Ergebnissen in Bezug auf den Zusatznutzen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vor dem Hintergrund der überzeugend konsistenten Ergebnisse für die Kombination Dabrafenib/Trametinib gegenüber Vemurafenib als auch Dabrafenib in der Monotherapie sollte ein erheblicher Zusatznutzen als "belegt" gelten.</p>	<p>Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können in der vorliegenden Bewertung maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde für den 1. Datenschnitt als niedrig eingestuft. Aufgrund des Behandlungswechsels von 8% der Patienten aus dem Interventionsarm in den Vemurafenib-Arm wird das Verzerrungspotenzial für den nachfolgenden zweiten Datenschnitt als potenziell hoch angesehen. Da der erlaubte Behandlungswechsel die Ergebnisse wahrscheinlich zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination verzerrte, ist eher von einer Unterschätzung des Überlebensvorteils der Kombinationstherapie auszugehen. Aus diesem Grund führt das erhöhte Verzerrungspotenzial für den 2. Datenschnitt nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben. Das Verzerrungspotenzial für die Morbiditätsendpunkte Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen mit subjektiver Komponente ist aufgrund des offenen Studiendesigns, der unterschiedlich langen medianen Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen als potenziell hoch anzusehen. Daher wird die Aussagekraft der patientenberichteten Endpunkte in den Endpunktkategorien Morbidität,</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gesundheitsbezogene Lebensqualität und einem Teil der Nebenwirkungen als eingeschränkt angesehen. Die auf der unterschiedlich langen medianen Beobachtungsdauer basierende Verzerrung der SUE und der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 erfolgte zuungunsten des Interventionsarms, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können. In Abwägung der erörterten Aspekte wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse in der vorliegenden Bewertung als Hinweis eingestuft
S.8, Z.16ff	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung wird ein Subgruppenvergleich angestellt, der den möglichen Zusatznutzen der Kombinationstherapie für Männer relativiert.</p> <p>Das Problem solcher Subgruppenanalysen ist die unzureichende statistische Trennschärfe für den Vergleich dieser Subgruppen, da die Fallzahl hierfür häufig nicht ausreicht. So sind auch in diesem Fall die 95%-Vertrauensintervalle für den Effekt bei Männern und Frauen breit überlappend.</p> <p>Zieht man zusätzlich die Ergebnisse für die Kombination Dabrafenib/Trametinib gegenüber einer gleichfalls realistischen Vergleichstherapie mit Dabrafenib-Monotherapie in Betracht (Combi-D-Studie), so nivelliert sich der Unterschied zwischen Frauen und Männern nahezu vollständig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Siehe oben

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Differenzierung des Zusatznutzens zwischen Frauen und Männern sollte unterbleiben.	

Literaturverzeichnis

1. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *New England Journal of Medicine* 2012; 367: 107-114.
2. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 30-39.
3. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *New England Journal of Medicine* 2014; 371: 1877-1888.
4. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *New England Journal of Medicine* 2012; 367: 1694-1703.
5. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 444-451.
6. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet. Oncology* 2015; 16: 1389-1398.
7. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31: 482-489.

5.4 Stellungnahme von Medac GmbH

Datum	<< 18. Januar 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Trametinib/Mekinist >>
Stellungnahme von	<< <i>medac GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterschiedliche Ergebnisse der Nutzenbewertung für die Geschlechter</p> <p>Gesamtüberleben Das IQWiG beschreibt in seiner Nutzenbewertung (1) „Gesamtüberleben“ Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in beiden Datenschnitten ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht sowie Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale viszerale Metastasierung zu Studienbeginn und Stadium der Erkrankung beim Screening. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht in der Gesamtheit interpretieren. Da für das Merkmal Geschlecht eine höhere Interaktionsstärke als für andere Merkmale vorlag (Beleg), wurden ausschließlich die Subgruppenergebnisse für dieses Merkmal betrachtet.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, wie das IQWiG zu diesem Ergebnis kommt? Zusätzlich berechnet das IQWiG für die Geschlechter unterschiedliche p-Werte für den Endpunkt Gesamtüberleben und leitet daraus die unterschiedliche Bewertung nach Geschlechter ab.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 und des 2. Datenschnitts vom 13.03.2015 herangezogen. Für die Behandlung mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination zeigte sich für die Gesamtpopulation zum ersten Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Vemurafenib (Hazard Ratio (HR): 0,69, 95%- Konfidenzintervall (KI) [0,53; 0,89]; $p = 0,005$), wobei die mediane Überlebenszeit im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde (95%-KI [18,3; n.e.]). Eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Dabrafenib-Trametinib-Arm zeigte sich gegenüber dem Vergleichsarm für die Gesamtpopulation auch zum zweiten Datenschnitt (HR: 0,66, 95%-KI [0,53; 0,81]; $p < 0,001$) mit einer medianen Überlebenszeit im Dabrafenib-Trametinib-Arm von 25,6 Monaten gegenüber 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm (Absolute Differenz: +7,6 Monate). Diese Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet, womit auf Endpunktebene ein beträchtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib festgestellt wird. Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab für beide Datenschnitte einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Demnach wiesen Frauen in beiden Datenschnitten bessere Ergebnisse auf als Männer: Das Hazard Ratio betrug für die Subgruppe der weiblichen Patienten im ersten Datenschnitt 0,46 (95%-KI [0,30; 0,71]; $p < 0,001$) und im zweiten Datenschnitt 0,48 (95%-KI [0,35; 0,67]; $p < 0,001$). Der Median der Überlebenszeit wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht gegenüber einer medianen Überlebenszeit im Vemurafenib-Arm von 17,2 Monaten zum ersten Datenschnitt und 16,7 Monaten zum zweiten Da-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tenschnitt. Für die Subgruppe der männlichen Patienten ergab die Subgruppenanalyse dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Vemurafenib-Arm; das Hazard Ratio betrug im ersten Datenschnitt 0,87 (95%-KI [0,62; 1,22]; p = 0,420) und im zweiten Datenschnitt 0,82 (95%-KI [0,62; 1,09]; p = 0,168). Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm versus Vemurafenib-Arm zum ersten Datenschnitt 18,3 versus 16,8 Monate im und zum zweiten Datenschnitt 20,7 versus 19,2 Monate. Es besteht die Möglichkeit, dass geschlechtsassoziierte Unterschiede in Gewicht, Körpergröße und Kreatinin-Clearance Einfluss auf die Pharmakokinetik nehmen können. Da weibliche Patienten in der Regel ein geringeres Gewicht und eine etwas geringere Kreatinin-Clearance als Männer aufweisen, besteht bei weiblichen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Wirkstoffexposition. Solche Einflussfaktoren wären demnach geschlechtsassoziiert, jedoch nicht geschlechtsspezifisch im Sinne eines biologischen Geschlechtsmerkmals. In den Pharmakokinetik-Studien des pharmazeutischen Unternehmers zeigten sich Unterschiede bei der oralen Clearance zwischen weiblichen und männlichen Patienten sowie in Abhängigkeit vom Körpergewicht, jedoch wurden diese nicht als klinisch relevant erachtet. In der Folge wurde die Dabrafenib-Trametinib-Kombination mit einer einheitlichen Dosierung für männliche und weibliche Patienten zugelassen. Dosisanpassungen beispielsweise nach Körpergewicht oder Nierenfunktion sind laut Fachinformation nicht vorgesehen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts verbliebener Unsicherheiten, insbesondere bezüglich weiterer möglicher geschlechtsassoziierter jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren, sowie einer Imbalance der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Studienarmen trotz Randomisierung, wurde der Zusatznutzen für diesen Endpunkt trotz der beobachteten Effektmodifikati-</p>

Stellungnehmer: Medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>on durch das Merkmal Geschlecht auf der Grundlage der Gesamtpopulation bewertet. Die beobachtete Effektmodifikation wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet; hier verbleiben offene wissenschaftliche Fragestellungen.</p>
<p>Veraltete Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT nach § 35a SGB V Vorgang: 2013-B-009 – Trametinib Stand: April 2014</p> <p>In der Recherche des G-BA wird Temozolomid beispielsweise aufgeführt. Hier stellt sich die Frage, wieso nicht auch die Kombination Carboplatin und Paclitaxel, die in Deutschland in der Therapie des malignen Melanoms verwendet wird, nicht mit aufgeführt wird. Genauso wie Temozolomid ist diese Kombination nicht zugelassen</p> <p>Eine Recherche mit Stand April 2014 ist ungeeignet für einen Therapiebereich, in dem in 2015 zwei neue Wirkstoffe in der Therapie zugelassen wurden und das Nutzenverfahren im Oktober 2015 gestartet wurde. Beispielsweise gibt es zu dem Produkt Keytruda (Pembrolizumab) (3) eine aktuellere Literaturrecherche mit Stand 2015.</p> <p>Wieso wurde bei Trametinib eine veraltete Recherche verwendet?</p> <p>Wie verlässlich sind die Aussagen, wenn in einem anderen Verfahren in der gleichen Indikation andere Recherchen existieren?</p> <p>Nach welchen Kriterien soll sich ein pharmazeutischer Unternehmer richten?</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews. Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt. Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation die Wirkstoffe Ipilimumab und Dacarbazin in Betracht. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet)</p>

Stellungnehmer: Medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600- positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden. Vemurafenib wird als die Therapieoption mit der derzeit deutlich besseren Evidenz in der Erstlinientherapie gegenüber den anderen Therapieoptionen, zu denen auch Ipilimumab zählt, bewertet. Dabei wurden insbesondere auch die Ergebnisse aus den Nutzenbewertungen von Ipilimumab und Vemurafenib berücksichtigt. In der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Wirkstoff wurde diesbezüglich keine neue Evidenz eingebracht, die eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen würde, so dass für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanom Vemurafenib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<p>Ist Vemurafenib die geeignete Vergleichstherapie?</p> <p>Es gibt mittlerweile zwei zugelassene BRAF- Inhibitoren in der Therapie des malignen Melanoms.</p> <p>Wieso wurde nur der eine (Vemurafenib) als ZVT und nicht auch Dabrafenib (4) vom G-BA als ZVT vorgeschlagen? Aus den veröffentlichten Unterlagen sind diese Beweggründe nicht nachvollziehbar?</p>	<p>Siehe oben</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte – Nr. 354;
Auftrag: A15-40 ; Version: 1.0 ;Stand: 28.12.2015
- [2] Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2013-B-009 – Trametinib , Stand: April 2014
- [3] Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2015-08-15-D-186 Pembrolizumab , Datum: September 2015
- [4] Fachinfo Dabrafenib

5.5 Stellungnahme von Amgen GmbH

Datum	22.01.2016
Stellungnahme zu	Trametinib / Mekinist®
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einschluss progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen in die Nutzenbewertung</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S. 62 f. der Nutzenbewertung zu Trametinib), COMBI-v.:</u></p> <p>„Morbidity“</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen</i> <p><i>Der pU selbst sieht das PFS als direkt patientenrelevant an. Er begründet dies insbesondere damit, dass die Verzögerung der Progression und damit eine Verlängerung der krankheits-freien Zeit ein zentrales Therapieziel ist, das für den Patienten unmittelbar relevant ist [...] Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde dabei mittels bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt [...] Um anhand der Ergebnisse zum PFS konkrete Aussagen zu den vom pU genannten, mit dem Fortschreiten der Erkrankung einhergehenden Endpunkten zu treffen (Symptome, Lebensqualität, psychische Belastungen), müsste vorausgesetzt sein, dass das PFS ein validierter Surrogat-parameter für diese Endpunkte ist. [...] Zusammenfassend wird das PFS mit der in der Studie vorliegenden Operationalisierung in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Tumoransprechen: nicht eingeschlossen</i> <p><i>Das Tumoransprechen – operationalisiert als Gesamtansprechrage bzw. als Dauer des Ansprechens – wurde in der Studie COMBI-v ebenfalls mithilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien (Versi-</i></p>	<p>Progressionsfreies Überleben Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug für die Gesamtpopulation 11,4 Monate für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber 7,3 Monaten im Vermurafenib-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,56, 95%-KI [0,46; 0,69], $p < 0,001$). Auch beim PFS zeigte sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine signifikante geschlechtsspezifische Interaktion ($p < 0,001$): Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination bei weiblichen Patienten 15,6 Monaten (HR: 0,44, 95%-KI [0,32; 0,61]) und bei männlichen Patienten 9,5 Monate (HR: 0,65, 95%-KI [0,50; 0,85]). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidity zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditykomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender (radiologischer via MRT oder CT sowie photographischer) Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zum Tumoransprechen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>on 1.1) bestimmt [...] Das Tumorsprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. [...] Auswertung des Endpunkts geht nicht in die vorliegende Bewertung ein.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Validität des PFS als Surrogat des Gesamtüberlebens bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen ist gegeben. Auch weil das PFS durch die EMA und die FDA im Rahmen der Zulassung als patientenrelevanten Endpunkt akzeptiert wird. Zugleich wurde das PFS in der Zulassungsstudie COMBI-v durch die Behörden als Endpunkt akzeptiert und sollte daher nicht in Frage gestellt werden. Aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums erlaubt das PFS schnellere Aussagen zur Wirksamkeit als es der Endpunkt Gesamtüberleben ermöglicht. Zudem sind die Tumorkontrolle und das Fortschreiten der Erkrankung wesentliche Morbiditätskriterien für Patienten, insbesondere in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Damit ist das PFS als patientenrelevant zu definieren.</p> <p>Die Einstufung des Tumorsprechens als „<i>Surrogatparameter unklarer Validität</i>“ durch das IQWiG kann nicht gefolgt werden. In der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms ist das Ansprechen auf die Therapie ein wesentliches Therapieziel. Wird eine Krankheitsprogression durch ein Ansprechen auf die Behandlung hinausgezögert, bedeutet dies für den Patienten die Reduktion oder Vermeidung relevanter Symptome. Zudem geht ein dauerhaftes Tumorsprechen mit einer verbesserten Prognose für das Gesamtüberleben einher. Des Weiteren können Folgetherapien hinausgezögert werden, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen können. Die Gesamtansprechrage bzw. die Dauer des An-</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sprechens wurde in der Studie COMBI-v mithilfe von bildgebenden Verfahren und basierend auf den RECIST-Kriterien bestimmt. Die Erhebung kann daher als valide betrachtet werden. Insgesamt ist daher der Endpunkt Tumoransprechen patientenrelevant.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Akzeptanz und Einschluss der Endpunkte PFS und Tumoransprechen in die Nutzenbewertung.</p>	
<p>Effektmodifikator Geschlecht (Trametinib, COMBI-v)</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S. 30 f. der Nutzenbewertung zu Trametinib), COMBI-v:</u></p> <p><i>„Bei diesem Endpunkt lagen jedoch für beide Datenschnitte ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht sowie Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale viszerale Metastasierung zu Studienbeginn und Stadium der Erkrankung beim Screening vor. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht in der Gesamtheit interpretieren. Da für das Merkmal Geschlecht eine höhere Interaktionsstärke als für andere Merkmale vorlag (Beleg), wurden ausschließlich die Subgruppenergebnisse für dieses Merkmal betrachtet. [...]“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Feststellung eines Behandlungseffekts beim Endpunkt Gesamtüberleben für das Geschlecht ist nicht adäquat. Die vom IQWiG ange-</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 und des 2. Datenschnitts vom 13.03.2015 herangezogen. Für die Behandlung mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination zeigte sich für die Gesamtpopulation zum ersten Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Vemurafenib (Hazard Ratio (HR): 0,69, 95%- Konfidenzintervall (KI) [0,53; 0,89]; $p = 0,005$), wobei die mediane Überlebenszeit im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde (95%-KI [18,3; n.e.]). Eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Dabrafenib-Trametinib-Arm zeigte sich gegenüber dem Vergleichsarm für die Gesamtpopulation auch zum zweiten Datenschnitt (HR: 0,66, 95%-KI [0,53; 0,81]; $p < 0,001$) mit einer medianen Überlebenszeit im Dabrafenib-Trametinib-Arm von 25,6 Monaten gegenüber 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm (Absolute Differenz: +7,6 Monate). Diese Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet, womit auf Endpunktebene ein beträchtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib festgestellt wird. Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab für beide Datenschnitte einen Beleg für</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>brachte Klassifizierung eines Belegs bzw. Hinweis für Effekte (Beleg $p = 0,05$, Hinweis $\leq 0,2$) ist nach IQWiG Methodenpapier 4.2 im Rahmen von Meta-Analysen angebracht (IQWiG 2015a), nicht aber für Subgruppenanalysen einzelner Studien. Zudem sind die Effekte für Männer und Frauen bei beiden Datenschnitten gleich gerichtet. Eine eindeutige Effektmodifikation ist daher nicht gegeben.</p> <p>Zudem ist derzeit nicht belegt, dass das Geschlecht einen möglichen Effektmodifikator in der Therapie des Melanoms darstellt. Dies wird auch in den tragenden Gründen für die Nutzenbewertung von Nivolumab durch den G-BA bestätigt (G-BA 2016a).</p> <p>Des Weiteren wird der Interaktionswert von $p = 0,142$ beim Merkmal LDH-Wert zu Studienbeginn (Datenschnitt 13.03.2015) nicht weiter vom IQWiG diskutiert.</p> <p>Insgesamt erscheinen das Vorgehen und die Ableitung von unterschiedlichen Effekten seitens IQWiG inkonsistent und nicht nachvollziehbar. Insbesondere die Feststellung eines Effektmodifikators beim Geschlecht ist nach unserer Einschätzung fraglich.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zusatznutzenbewertung des Endpunkts Gesamtüberleben unabhängig vom Geschlecht, da keine eindeutige Effektmodifikation vorliegt.</p>	<p>eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Demnach wiesen Frauen in beiden Datenschnitten bessere Ergebnisse auf als Männer: Das Hazard Ratio betrug für die Subgruppe der weiblichen Patienten im ersten Datenschnitt 0,46 (95%-KI [0,30; 0,71]; $p < 0,001$) und im zweiten Datenschnitt 0,48 (95%-KI [0,35; 0,67]; $p < 0,001$). Der Median der Überlebenszeit wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht gegenüber einer medianen Überlebenszeit im Vemurafenib-Arm von 17,2 Monaten zum ersten Datenschnitt und 16,7 Monaten zum zweiten Datenschnitt. Für die Subgruppe der männlichen Patienten ergab die Subgruppenanalyse dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Vemurafenib-Arm; das Hazard Ratio betrug im ersten Datenschnitt 0,87 (95%-KI [0,62; 1,22]; $p = 0,420$) und im zweiten Datenschnitt 0,82 (95%-KI [0,62; 1,09]; $p = 0,168$). Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm versus Vemurafenib-Arm zum ersten Datenschnitt 18,3 versus 16,8 Monate im und zum zweiten Datenschnitt 20,7 versus 19,2 Monate. Es besteht die Möglichkeit, dass geschlechtsassoziierte Unterschiede in Gewicht, Körpergröße und Kreatinin-Clearance Einfluss auf die Pharmakokinetik nehmen können. Da weibliche Patienten in der Regel ein geringeres Gewicht und eine etwas geringere Kreatinin-Clearance als Männer aufweisen, besteht bei weiblichen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Wirkstoffexposition. Solche Einflussfaktoren wären demnach geschlechtsassoziiert, jedoch nicht geschlechtsspezifisch im Sinne eines biologischen Geschlechtsmerkmals. In den Pharmakokinetik-Studien des pharmazeutischen Unternehmers zeigten sich Unterschiede bei der oralen Clearance zwischen weiblichen und männlichen Patienten sowie in Abhängigkeit vom Körpergewicht, jedoch wurden diese nicht als klinisch relevant erachtet. In der Folge wurde die Dabrafenib-Trametinib-Kombination mit einer einheitlichen Dosierung für männliche und weibliche Patienten zugelassen. Dosisanpassungen beispielsweise nach</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Körpergewicht oder Nierenfunktion sind laut Fachinformation nicht vorgesehen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts verbliebener Unsicherheiten, insbesondere bezüglich weiterer möglicher geschlechtsassoziierter jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren, sowie einer Imbalance der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Studienarmen trotz Randomisierung, wurde der Zusatznutzen für diesen Endpunkt trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht auf der Grundlage der Gesamtpopulation bewertet. Die beobachtete Effektmodifikation wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet; hier verbleiben offene wissenschaftliche Fragestellungen.</p>
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Im Gegensatz zu BRAF-unabhängigen Therapien (u.a. Nivolumab (G-BA 2016b), Pembrolizumab (IQWiG 2015b)) erfolgt bei BRAF-abhängigen Therapien bei der Festlegung der ZVT keine Differenzierung nach „therapienaiven“ und „vorbehandelten“ Patienten.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Um die Vergleichbarkeit und Bewertung unterschiedlicher Wirkstoffe beim Melanom zu ermöglichen, sollte die Konsistenz über alle Wirkstoffe bei der Differenzierung in Patientengruppen beachtet werden.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews. Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt. Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen erwachsene Patien-</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation die Wirkstoffe Ipilimumab und Dacarbazin in Betracht. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet) konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600- positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden. Vemurafenib wird als die Therapieoption mit der derzeit deutlich besseren Evidenz in der Erstlinientherapie gegenüber den anderen Therapieoptionen, zu denen auch Ipilimumab zählt, bewertet. Dabei wurden insbesondere auch die Ergebnisse aus den Nutzenbewertungen von Ipilimumab und Vemurafenib berücksichtigt. In der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Wirkstoff wurde diesbezüglich keine neue Evidenz eingebracht, die eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen würde, so dass für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanom Vemurafenib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab vom 7. Januar 2016. 2016a. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_TrG.pdf
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab vom 7. Januar 2016. 2016b. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176.pdf
3. Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden, Version 4.2*. 2015a. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
4. Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 12.11.2015. 2015b. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-937/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab.pdf

5.6 Stellungnahme von Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Trametinib/Mekinist®
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) vertreibt seit Juli 2015 den immunonkologischen Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®) im deutschen Markt. Die Zulassung im fortgeschrittenen Melanom lautet folgendermaßen:</p> <p><i>„OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert“ (1).</i></p> <p>Weiterhin vertreibt B-MS seit Juli 2011 den immunonkologischen Wirkstoff Ipilimumab (Yervoy®) im deutschen Markt. Die Zulassung lautet:</p> <p><i>„YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert“ (2).</i></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung für Trametinib erfolgt ebenfalls für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms. Aus diesem Grund möchte sich B-MS mit einigen Anmerkungen und Überlegungen an den Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Trametinib beteiligen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung 1: Bildung von Teilpopulationen in Bezug auf den Status der Vorbehandlung</u></p> <p>Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sowie Trametinib angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Eine Unterscheidung in vorbehandelte und therapienaive Patienten wird durch den G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht vorgenommen (3).</p> <p>Position von B-MS</p> <p>Die Bestimmung der ZVT beim fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom war bereits Gegenstand von sechs Beschlüssen des G-BA.</p> <p>In den beiden Verfahren zu Vemurafenib wie auch in der ersten Bewertung von Dabrafenib erfolgte keine Aufteilung der Zielpopulation anhand des Status der Vorbehandlung (4-6). Eine getrennte Bewertung für vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten wurde notwendig in den Verfahren für Ipilimumab, da die Zulassung</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews. Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt. Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation die Wirkstoffe Ipilimumab und Dacarbazin in Betracht. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zu-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für Ipilimumab zunächst allein für vorbehandelte Patienten erfolgt (7, 8). Inzwischen ist Ipilimumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert zugelassen (2). Eine Trennung anhand der Vorbehandlung findet nicht mehr statt.</p> <p>Auch Nivolumab und Pembrolizumab sind - wie Vemurafenib und Dabrafenib - zugelassen, ohne dass in vorbehandelte bzw. nicht vorbehandelte Patienten unterschieden wird (1, 9). Dennoch unterschied der G-BA bei der Festlegung der ZVT jeweils in vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten.</p> <p>Fazit: B-MS begrüßt die Festlegung der ZVT unabhängig von einer Auftrennung in vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten, wenn sich diese Aufteilung nicht zwingend aus der Zulassung ergibt. Zugleich bittet B-MS den G-BA - auch unter dem Aspekt der anzustrebenden Vermeidung von Wettbewerbsverzerrungen – eine einheitliche Festlegung der Teilpopulationen in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms vorzunehmen.</p>	<p>erst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet) konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600- positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden. Vemurafenib wird als die Therapieoption mit der derzeit deutlich besseren Evidenz in der Erstlinientherapie gegenüber den anderen Therapieoptionen, zu denen auch Ipilimumab zählt, bewertet. Dabei wurden insbesondere auch die Ergebnisse aus den Nutzenbewertungen von Ipilimumab und Vemurafenib berücksichtigt. In der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Wirkstoff wurde diesbezüglich keine neue Evidenz eingebracht, die eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen würde, so dass für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanom Vemurafenib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.80	<p><u>Anmerkung 2: Herleitung der Zielpopulation</u></p> <p>Laut IQWiG ist die Herleitung der durch den pU vorgenommenen Herleitung der Zielpopulation nachvollziehbar. Das Institut bezeichnet die Anzahl von 1758 erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation als plausible Untergrenze.</p> <p>Position von B-MS</p> <p>Unter Heranziehen des vom pU verwendeten und vom IQWiG nicht monierten 43 – 44 %igen Patientenanteils mit einer BRAF-V600-Mutation ergäbe sich rechnerisch eine Untergrenze für die Gesamtpopulation in Höhe von 3.995 – 4.088 für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom – unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus.</p> <p>Die Bestimmung der Population von Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom war bereits Gegenstand von sechs Beschlüssen des G-BA.</p> <p>Der vom IQWiG als „plausible Untergrenze“ bezeichnete Wert für die Zielpopulation liegt bereits deutlich über der durch den G-BA in mehreren Beschlüssen für das fortgeschrittene Melanom festgelegten Zielpopulation:</p>	<p>Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss unverändert die Anzahl von ca. 1 400 Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600- Mutation-mutiertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ zugrunde (vgl. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib vom 3. April 2014 / Vemurafenib vom 6. März 2014 / Vemurafenib vom 6. September 2012). Die Anzahl von 1 400 Patienten gründet sich auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13.06.2012) als plausibel erachteten Untergrenze von 1 382 Patienten in der GKV für die Zielpopulation.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 06.09.2012 wurde die Zielpopulation in der GKV mit ca. 1400 Patienten (BRAF-V600-Mutation-positiv therapienaiv und vorbehandelt)) festgelegt [12]. Diese Zahl wurde in der Nutzenbewertung von Vemurafenib (Neubewertung nach Fristablauf) vom 06.03.2014 unter Bezugnahme auf das erste Verfahren unverändert zugrunde gelegt [16]. Diese Zahl begründet sich „auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13.06.2012) ebenfalls als plausibel erachteten Untergrenze von 1382 GKV-Patienten für die Zielpopulation“ [17]. In der Nutzenbewertung von Dabrafenib vom 03.04.2014 wurde diese Herleitung der Zielpopulation bestätigt [18].</p> <p>Bei den 1400 Patienten handelt es sich um die BRAF-V600-Mutation-positive Teilpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Die begründende „plausible Untergrenze“ beruht auf einer eigenständigen Herleitung des IQWiG basierend auf den Angaben im Dossier zu Vemurafenib. Der Berechnung des IQWiG liegt demnach der vom Hersteller mit 46 % angegebene Anteil BRAF-V600-Mutation-positiver Patienten zugrunde, woraus sich eine Gesamtpopulation von 3043 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ergibt.</p> <p>Auch in den Verfahren, in denen die Gesamtpopulation von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus festzulegen war folgte der G-BA zunächst der bislang entwickelten Spruchpraxis:</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im ersten Verfahren zu Ipilimumab war die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zu ermitteln, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben. Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung ermittelten Zahlen zugrunde und beziffert die Population auf ca. 3100 [8]. Basis der dem Beschluss zugrunde liegenden Berechnung des IQWiG [19] ist die Annahme des IQWiG, dass „nahezu 100 % der Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen zuvor eine Therapie erhalten haben“. Infolge dieser Annahme handelt es sich also um die Gesamtpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, wodurch diese Angabe konsistent ist mit der auf die Gesamtpopulation extrapolierten Population entsprechend der Beschlusslage zu Vemurafenib und Dabrafenib.</p> <p>Die Operationalisierung des Begriffes „Vorbehandlung“ wurde durch den G-BA im zweiten Verfahren zu Ipilimumab zwar spezifiziert auf eine Vorbehandlung, die im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms erfolgte (10). Diese Spezifikation bestätigt, dass es entsprechend der Spruchpraxis in der Gesamtpopulation ca. 3100 GKV-Patienten mit fortgeschrittenem Melanom Patienten mit fortgeschrittenem Melanom gibt, zu unterteilen in vorbehandelte und therapie-naive Patienten.</p> <p>Die durch das IQWiG in den aktuellen Bewertungen vorgenommene Erhöhung der Gesamtpopulation um ca. 1000 Patienten ist hierzu im Widerspruch. Dieser Widerspruch ist bereits in der Beschlussfassung zu Nivolumab vom 07.01.2016 aufgefallen, in der</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch die unseres Erachtens unkorrigierte Addition der bisherigen zwei Beschlüsse zu Ipilimumab die Zielpopulation auf insgesamt ca. 2500 bis zu 4500 Patienten festgelegt wurde (11). In beiden Fällen würde sich die Gesamtpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom um bis zu ca. 50% erhöhen. Dies erscheint B-MS nicht statthaft, da keinerlei relevante Veränderung der absoluten Patientenzahlen seit den Beschlüssen 2014 bekannt sind und die Gesamtpopulation weiterhin mit ca. 3050 Patienten quantifiziert werden kann (vgl. Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab Modul 3 A sowie schriftliche Stellungnahme von B-MS zur Nutzenbewertung von Nivolumab (12, 13).</p> <p>Fazit: B-MS bittet den G-BA - auch in diesem Fall unter dem Aspekt der anzustrebenden Vermeidung von Wettbewerbsverzerrungen - um eine widerspruchsfreie Herleitung und Quantifizierung der Zielpopulation für das fortgeschrittene Melanom.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 39 ff.	<p><u>Anmerkung 3: Subgruppenanalyse nach Geschlecht beim Endpunkt Gesamtüberleben (Fragestellung A)</u></p> <p>Das IQWiG erkennt für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben und nimmt für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib eine nach dem Geschlecht differenzierte Nutzenbewertung vor. Nach Auffassung des IQWiG besteht für Frauen ein erheblicher Zusatznutzen in Hinblick auf das Gesamtüberleben, für Männer sei indes kein Zusatznutzen belegt.</p> <p>Position von B-MS</p> <p>Der pU hat auf Basis seiner Zulassungsstudie COMBI-v die Überlegenheit für das Gesamtüberleben unabhängig vom Geschlecht gezeigt.</p> <p>Das IQWiG nimmt jedoch eine Aufteilung der Patientenpopulation nach Geschlecht vor, obwohl die Ergebnisse der Analyse für beide Subgruppen gleichgerichtet sind. Die getrennte Nutzenbewertung in Fragestellung A für Männer und Frauen erfolgt allein auf Basis des Interaktionstests. Bei Nivolumab war das IQWiG analog vorgegangen und stellte für Frauen invers zunächst einen geringen, für Männer einen beträchtlichen Zusatz fest (14), angepasst im Addendum auf beträchtlich und erheblich.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 und des 2. Datenschnitts vom 13.03.2015 herangezogen. Für die Behandlung mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination zeigte sich für die Gesamtpopulation zum ersten Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Vemurafenib (Hazard Ratio (HR): 0,69, 95%- Konfidenzintervall (KI) [0,53; 0,89]; p = 0,005), wobei die mediane Überlebenszeit im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde (95%-KI [18,3; n.e.]). Eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Dabrafenib-Trametinib-Arm zeigte sich gegenüber dem Vergleichsarm für die Gesamtpopulation auch zum zweiten Datenschnitt (HR: 0,66, 95%-KI [0,53; 0,81]; p < 0,001) mit einer medianen Überlebenszeit im Dabrafenib-Trametinib-Arm von 25,6 Monaten gegenüber 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm (Absolute Differenz: +7,6 Monate). Diese Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet, womit auf Endpunktebene ein beträchtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib festgestellt wird. Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab für beide Datenschnitte einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Demnach wiesen Frauen in beiden Datenschnitten bessere Ergebnisse auf als Männer: Das Hazard Ratio betrug für die Subgruppe der weiblichen Patienten im ersten Datenschnitt 0,46 (95%-KI [0,30; 0,71]; p < 0,001) und im zweiten Daten-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dabei ist dem IQWiG die Problematik bei der Interpretation von Subgruppenanalysen durchaus vertraut. In den Allgemeinen Methoden führt das IQWiG selber aus, dass durch das multiple Testen eine recht hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass Subgruppenanalysen Signifikanz erreichen, obwohl es sich um Zufallsergebnisse handelt. Der im vorliegenden Fall beobachtete Wegfall der Signifikanz für eine Subgruppe wird im Methodenpapier des IQWiG mit der gegenüber der Gesamtpopulation verringerten Stichprobengröße erklärt, die es ermöglicht, dass „auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist“ (15).</p> <p>Ein vergleichbares Vorgehen des IQWiG fand sich bereits in der Nutzenbewertung von Nivolumab. Der G-BA folgte der Auffassung des IQWiG jedoch nicht und sah von einer nach Geschlecht getrennten Aussage zum Zusatznutzen ab (16).</p> <p>Fazit: Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen sind methodisch bedingt nur mit größter Vorsicht zu interpretieren. Der Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist für die Gesamtpopulation abzuleiten. Hierbei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass es – zumindest nach Kenntnis von B-MS - keine spezifische (patho-)physiologischen Rationale für einen unterschiedlichen Effekt bei Männern und Frauen gibt.</p>	<p>schnitt 0,48 (95%-KI [0,35; 0,67]; $p < 0,001$). Der Median der Überlebenszeit wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht gegenüber einer medianen Überlebenszeit im Vemurafenib-Arm von 17,2 Monaten zum ersten Datenschnitt und 16,7 Monaten zum zweiten Datenschnitt. Für die Subgruppe der männlichen Patienten ergab die Subgruppenanalyse dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Vemurafenib-Arm; das Hazard Ratio betrug im ersten Datenschnitt 0,87 (95%-KI [0,62; 1,22]; $p = 0,420$) und im zweiten Datenschnitt 0,82 (95%-KI [0,62; 1,09]; $p = 0,168$). Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm versus Vemurafenib-Arm zum ersten Datenschnitt 18,3 versus 16,8 Monate im und zum zweiten Datenschnitt 20,7 versus 19,2 Monate. Es besteht die Möglichkeit, dass geschlechtsassoziierte Unterschiede in Gewicht, Körpergröße und Kreatinin-Clearance Einfluss auf die Pharmakokinetik nehmen können. Da weibliche Patienten in der Regel ein geringeres Gewicht und eine etwas geringere Kreatinin-Clearance als Männer aufweisen, besteht bei weiblichen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Wirkstoffexposition. Solche Einflussfaktoren wären demnach geschlechtsassoziiert, jedoch nicht geschlechtsspezifisch im Sinne eines biologischen Geschlechtsmerkmals. In den Pharmakokinetik-Studien des pharmazeutischen Unternehmers zeigten sich Unterschiede bei der oralen Clearance zwischen weiblichen und männlichen Patienten sowie in Abhängigkeit vom Körpergewicht, jedoch wurden diese nicht als klinisch relevant erachtet. In der Folge wurde</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die Dabrafenib-Trametinib-Kombination mit einer einheitlichen Dosierung für männliche und weibliche Patienten zugelassen. Dosisanpassungen beispielsweise nach Körpergewicht oder Nierenfunktion sind laut Fachinformation nicht vorgesehen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts verbliebener Unsicherheiten, insbesondere bezüglich weiterer möglicher geschlechtsassoziierter jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren, sowie einer Imbalance der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Studienarmen trotz Randomisierung, wurde der Zusatznutzen für diesen Endpunkt trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht auf der Grundlage der Gesamtpopulation bewertet. Die beobachtete Effektmodifikation wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet; hier verbleiben offene wissenschaftliche Fragestellungen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels): OPDIVO® 10 mg/ml: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München, Deutschland: Bristol-Myers Squibb; Stand: Jun. 2015.
2. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels): YERVOY® 5 mg/ml: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München, Deutschland: Bristol-Myers Squibb; Stand: Dez. 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2016 [updated 2016 Jan 04; cited 2016 Jan 22]. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/191/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 6. März 2014 [cited 2016 Jan 22]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib vom 6. März 2014 [cited 2016 Jan 22]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf.
6. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib vom 3. April 2014 [cited 2016 Jan 22]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_BAnz.pdf.
7. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab vom 2. August 2012 [cited 2016 Jan 22]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 5. Juni 2014 [cited 2016 Jan 22]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_BAnz.pdf.
9. MSD. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels): KEYTRUDA® 50 mg: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Haar, Deutschland: MSD; Stand: Jul. 2015.
10. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 209: Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln, Deutschland: IQWiG; Stand: Mär. 2014.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab vom 7. Januar 2016 [cited 2016 Jan 22]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176.pdf.
12. Bristol-Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (Opdivo®): Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Modul 3 A: Behandlung des

fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen: Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. München, Deutschland: Bristol-Myers Squibb; Stand: Jul. 2015.

13. Bristol-Myers Squibb. Anlage III – Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Stellungnahme zu: Nivolumab / Opdivo® im Anwendungsgebiet A des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen (Vorgangsnummer 2015-07-15-D-176 Nivolumab) IQWiG-Berichte – Nr. 331, Dossierbewertung, A15-27, Version 1.0, 13.10.2015: Stellungnahme von: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Berlin, Deutschland: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2015 Nov 05.

14. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 331: Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln, Deutschland: IQWiG; Stand: Okt. 2015.

15. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 4.2 vom 22.04.2015. Köln, Deutschland: IQWiG; Stand: Apr. 2015.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab. Berlin, Deutschland: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2016 Jan 07.

5.7 Stellungnahme von Roche Pharma AG

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Trametinib / Mekinist®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Bedeutung statistisch signifikanter Unterschiede in der Symptomatik des EORTC QLQ-C30 Fragebogens</p> <p>In der Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG zu Trametinib(1) wird der Zusatznutzen von Trametinib in der Kombinationstherapie mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bewertet. Die für diese Fragestellung relevante Studie ist die COMBI-v, eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase III-Studie, die die Therapie mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegen Vemurafenib vergleicht.</p> <p>In der COMBI-v Studie wurde die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhoben. Die Ergebnisse zur Symptomatik werden in der Nutzenbewertung der Morbidität zugerechnet (Nutzenbewertung Trametinib, Seite 27, Tabelle 15 der Nutzenbewertung) (1). Analysiert wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte. 10 Punkte werden üblicherweise als notwendiger Unterschied angesehen, um von einer klinischen und in Folge patientenrelevanten Signifikanz ausgehen zu können (2). Für zwei der Symptome ergeben sich statis-</p>	<p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, operationalisiert über die Zeit bis zur Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik um mindestens 10 Punkte. Für die Endpunkte Schmerzen (HR 0,61, 95%-KI [0,49; 0,76], $p < 0,001$), Schlaflosigkeit (HR 0,52, 95%-KI [0,40; 0,67], $p < 0,001$), Appetitverlust (HR 0,48, 95%-KI [0,37; 0,62], $p < 0,001$) und Diarrhö (HR 0,51, 95%-KI [0,40; 0,64], $p < 0,001$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (HR 0,78, 95%-KI [0,62; 0,99], $p < 0,039$) zeigte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Für den Endpunkt Obstipation (HR 1,41, 95%-KI [1,05; 1,90], $p < 0,023$) zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Es bleibt unklar, ob die Unterschiede bei den Endpunkten Obstipation, Übelkeit und Erbrechen klinisch relevant sind. Für die Endpunkte Fatigue (HR 0,85, 95%-KI [0,71; 1,03], $p < 0,104$) und Dyspnoe (HR 0,84, 95%-KI [0,65; 1,08], $p < 0,179$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tisch signifikante Unterschiede für das zu bewertende Arzneimittel, die jedoch nicht in die Bewertung Einzug erhalten haben: Für das Symptom Übelkeit und Erbrechen beträgt die Hazard Ratio 0,78 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,62 bis 0,99 ($p=0,039$), für das Symptom Obstipation 1,41 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,05 bis 1,90 ($p=0,023$). Diese Unterschiede wurden vom IQWiG aufgrund der im Methodenpapier pauschal festgelegten Schwellenwerte zur Feststellung der Ausmaße eines Effektes als geringfügig eingestuft (3), es wurde keine Konsequenz für die Nutzenbewertung abgeleitet.</p> <p>In der S3 Leitlinie zum Malignen Melanom werden Übelkeit und Erbrechen als krankheitsbedingte Symptome aufgezählt, die bei zunehmender Metastasierung zu einem Verlust an Lebensqualität der Patienten führen (4): „Patienten zeigen bei zunehmender Metastasierung und somit fortgeschrittenem Tumorstadium eine Zunahme der krankheitsassoziierten Symptome und damit einen Verlust an Lebensqualität. Hierzu zählen unter anderem Schmerzen, Einschränkung der körperlichen Bewegungsmöglichkeiten, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und die verminderten Möglichkeiten am Sozial- oder Berufsleben teilzunehmen. Eine Tumorthherapie sollte daher idealerweise sowohl einen positiven Einfluss auf die Tumorerkrankung als auch einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten haben.“</p>	Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Roche Pharma AG ist der Ansicht, dass ein statistisch signifikanter Unterschied in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik des EORTC QLQ-C30 um 10 Punkte beim nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom berücksichtigt werden sollte, da die 10 Punkte Schwelle bereits einen klinischen, patientenrelevanten Wert an sich hat. In Folge sollte jede statistische Signifikanz dieser Responderanalyse zu einer Bewertung führen.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Patientenrelevanz des symptomatischen Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Das IQWiG beurteilt den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in der im Dossier vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant. Der PU führt ergänzende Sensitivitätsanalysen für das PFS durch, in denen auch Patienten berücksichtigt wurden, bei denen der Arzt einen symptomatischen Progress festgestellt hat. Allerdings werden auch diese Analysen nicht bewertet, da sie laut IQWiG nicht ausschließlich auf den Patienten mit symptomatischem Progress beruhen, sondern alle Patienten mit Progress einschließen (S. 63 Trametinib der IQWiG NB) (1). Da die Auswertung nicht im Modul 4A enthalten zu sein scheint, lässt sich diese Beurteilung des IQWiG leider nicht nachvollziehen.</p>	<p>Für die Endpunktkategorie Morbidität wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 herangezogen.</p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug für die Gesamtpopulation 11,4 Monate für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber 7,3 Monaten im Vemurafenib-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,56, 95%-KI [0,46; 0,69], $p < 0,001$). Auch beim PFS zeigte sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine signifikante geschlechtsspezifische Interaktion ($p < 0,001$): Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination bei weiblichen Patienten 15,6 Monaten (HR: 0,44, 95%-KI [0,32; 0,61]) und bei männlichen Patienten 9,5 Monate (HR: 0,65, 95%-KI [0,50; 0,85]). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der Roche Pharma AG handelt es sich beim Endpunkt PFS im zu untersuchenden Indikationsgebiet (nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom) <i>per se</i> um einen patientenrelevanten Endpunkt (vgl. Stellungnahme Nivolumab Vorgangsnummer 2015-07-15-D-176). Dabei ist es unerheblich, ob der Progress mittels bildgebender Verfahren oder durch den Patienten selbst festgestellt wird. Das begründet sich vor allem aus dem verzögerten Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie einer verzögerten Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie bei späterem Einsetzen eines Progresses.</p> <p>Metastasen finden sich beim malignen Melanom häufig äußerlich wahrnehmbar in der Haut, subkutanem Gewebe und den Lymphknoten (5). Ein Fortschreiten der Erkrankung wird daher für die Patienten sehr direkt spürbar und sichtbar und neben der körperlichen zu einer psychischen Belastung (6).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Roche Pharma AG sieht daher das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität. Als Folge sollte das progressionsfreie Überleben zur Bewertung des Zusatznutzens in dieser Indikation berücksichtigt werden.</p>	<p>Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender (radiologischer via MRT oder CT sowie photographischer) Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015.
2. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
3. IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 4.2. 2015.
4. Pflugfelder A. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“, AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. 2013.
5. Meyers ML, Balch, C. M. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF METASTATIC MELANOMA. In: Balch C. M. HAN, Sober A. J., Soong S. J., editor. *Cutaneous Melanoma: Quality Medical Publishing*; 1998. p. 325-71.
6. Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol.* 2009;145(12):1415-27.

5.8 Stellungnahme von MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22. Januar 2016
Stellungnahme zu	Trametinib (Mekinist®) – 2015-10-01-D-183
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP & DOHME GMBH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
32, 21-22 sowie 30, Tabelle 18 und 103-106, Tabellen 28-31	<p>Anmerkung: "In Anhang C (Tabelle 28 bis Tabelle 31) sind die in der COMBI-v-Studie am häufigsten aufgetretenen UE dargestellt (UE, SUE, Abbruch wegen UE und UE mit CTCAE-Grad ≥ 3).." und "Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung A)"</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Die Selektionskriterien seitens IQWiG für häufige UEs in Tabelle 18 sind nicht nachvollziehbar, insbesondere unter Berücksichtigung der Tabellen 29 - 31 in Anhang C.“</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

Keine Literaturangaben

5.9 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Trametinib (Mekinist®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Januar 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zu Trametinib (Mekinist®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Trametinib ist als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.</p> <p>Für die beiden Anwendungsgebiete – (a) Monotherapie bzw. (b) Kombination mit Dabrafenib – hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib festgelegt.</p> <p>In (a) der Monotherapie sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Eine vom Hersteller vorgelegte direktvergleichende Studie gegenüber einer Standardchemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel) sowie ein vorgelegter indirekter Vergleich gegenüber Vemurafenib wurden als ungeeignet abgelehnt.</p> <p>In (b) der Kombination mit Dabrafenib stellt das IQWiG einen Zusatznutzen fest, jedoch wurde dabei hinsichtlich des Geschlechts unterschieden. Während für Frauen ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen attestiert wurde, lag nach Ansicht des IQWiG für Männer ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor. Ausschlaggebend dafür seien Unterschiede beim Gesamtüberleben, die für Männer keinen Zusatznutzen zeigen würden. Dennoch würden sich bei Männern Vorteile bei der Vermeidung von schweren Nebenwirkungen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeigen, die im Ausmaß nicht quantifizierbar seien. Darüber hinaus seien insgesamt deutliche Vorteile bei morbiditätsbezogenen Endpunkten sowie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erkennbar.</p>	
<p>Festlegung der ZVT teilweise nicht nachvollziehbar</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Vemurafenib festgelegt.</p> <p>Die Entscheidung des G-BA zur Festlegung des zVT kann nicht nachvollzogen werden. Zwar liefern die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Rechercheergebnissen, jedoch ist die Entscheidung zur Auswahl der zVT nicht begründet. Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig, die vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden sollten.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews. Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt. Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation die Wirkstoffe Ipilimumab und Dacarbazin in Betracht. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet) konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative</p>

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600- positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden. Vemurafenib wird als die Therapieoption mit der derzeit deutlich besseren Evidenz in der Erstlinientherapie gegenüber den anderen Therapieoptionen, zu denen auch Ipilimumab zählt, bewertet. Dabei wurden insbesondere auch die Ergebnisse aus den Nutzenbewertungen von Ipilimumab und Vemurafenib berücksichtigt. In der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Wirkstoff wurde diesbezüglich keine neue Evidenz eingebracht, die eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen würde, so dass für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanom Vemurafenib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<p>Unterteilung nach Geschlecht nicht nachvollziehbar</p> <p>Im Anwendungsgebiet Trametinib in Kombination mit Dabrafenib stellt das IQWiG in der Gesamtschau zum Ausmaß des Zusatznutzens bei Männern und Frauen Unterschiede fest. Während für Frauen ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen attestiert wurde, lag nach Ansicht des IQWiG für Männer ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p> <p>Die Trennung der Aussagen zum Zusatznutzen für diese Patientengruppen wird vom IQWiG mit einem vermeintlichen Beleg für Effektmodifikation beim Gesamtüberleben begründet, bei dem sich bei Männern kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen erkennen ließe. Zum ersten Datenschnitt zeigte sich dabei bei Männern ein Überlebensvorteil unter Trametinib+Dabrafenib, der nicht statistisch signifikant war (HR [95%-</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 und des 2. Datenschnitts vom 13.03.2015 herangezogen. Für die Behandlung mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination zeigte sich für die Gesamtpopulation zum ersten Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Vemurafenib (Hazard Ratio (HR): 0,69, 95%- Konfidenzintervall (KI) [0,53; 0,89]; p = 0,005), wobei die mediane Überlebenszeit im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde (95%-KI [18,3; n.e.]). Eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Dabrafenib-Trametinib-Arm zeigte sich gegenüber dem Vergleichsarm für die Gesamtpopulation auch zum zweiten Datenschnitt (HR: 0,66, 95%-KI [0,53; 0,81]; p < 0,001) mit einer medianen Überlebenszeit im Dabrafenib-Trametinib-Arm von 25,6 Monaten gegenüber 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm (Absolute Differenz: +7,6 Monate). Diese Ergebnisse</p>

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>KI] 0,87 [0,62; 1,22], $p = 0,420$). Nach einer längeren Beobachtungsdauer (zum 2ten Datenschnitt) vergrößerte sich dieser Überlebensvorteil zwar noch, blieb aber dennoch nicht statistisch signifikant (0,82 [0,62; 1,09], $p = 0,168$). In der Gesamtstudienpopulation besteht ein statistisch signifikante Ergebnis (1ter DS: 0,69 [0,53; 0,89], $p = 0,005$; 2ter DS: 0,66 [0,53; 0,81], $p < 0,001$).</p> <p>Da die Effektschätzung für Männer auf einer gegenüber der Gesamtpopulation kleineren Fallzahl basiert, liegt hier eine entsprechend höhere quantitative Unsicherheit mit einem nicht statistisch signifikanten Ergebnis vor. Die methodischen Limitationen für belastbare Aussagen auf Basis reduzierter Fallzahlen werden vom IQWiG nicht angemessen berücksichtigt. Das IQWiG lässt unbeachtet, dass der Therapievergleich der Männer nur ca. 55 % der Patienten in den jeweiligen Studienarmen umfasst und dies zu einem bedeutenden Verlust der statistischen Power führt. Dieser Umstand bestimmt dabei maßgeblich das nicht statistisch signifikante Ergebnis bei Männern. Des Weiteren blendet das IQWiG das statistisch signifikante Ergebnis in der Gesamtstudienpopulation aus und leitet trotz der bestehenden Limitationen unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen ab.</p> <p>Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass es sich bereits bei dem vermeintlich statistisch signifikanten Test auf Effektmodifikation um ein falsch positives Ergebnis handeln kann. Aufgrund der vom IQWiG durchgeführten großen Anzahl von Tests auf Effektmodifikation (ohne sinnvolle Korrektur für multiple Vergleiche) kann das berichtete α-Niveau von $p = 0,034$ des entsprechenden Ergebnisses (Tabelle 19) nicht gehalten werden – der p-Wert ist damit irreführend. Eine Zufälligkeit dieses Subgruppenergebnisses kann deshalb nicht ausgeschlossen werden. Dabei wurden vom IQWiG auch keine Anstrengungen unternommen, diese wohlbekanntes Limitationen der resultierenden Aussa-</p>	<p>für die Gesamtpopulation werden als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet, womit auf Endpunktebene ein beträchtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib festgestellt wird. Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab für beide Datenschnitte einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Demnach wiesen Frauen in beiden Datenschnitten bessere Ergebnisse auf als Männer: Das Hazard Ratio betrug für die Subgruppe der weiblichen Patienten im ersten Datenschnitt 0,46 (95%-KI [0,30; 0,71]; $p < 0,001$) und im zweiten Datenschnitt 0,48 (95%-KI [0,35; 0,67]; $p < 0,001$). Der Median der Überlebenszeit wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht gegenüber einer medianen Überlebenszeit im Vemurafenib-Arm von 17,2 Monaten zum ersten Datenschnitt und 16,7 Monaten zum zweiten Datenschnitt. Für die Subgruppe der männlichen Patienten ergab die Subgruppenanalyse dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Vemurafenib-Arm; das Hazard Ratio betrug im ersten Datenschnitt 0,87 (95%-KI [0,62; 1,22]; $p = 0,420$) und im zweiten Datenschnitt 0,82 (95%-KI [0,62; 1,09]; $p = 0,168$). Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm versus Vemurafenib-Arm zum ersten Datenschnitt 18,3 versus 16,8 Monate im und zum zweiten Datenschnitt 20,7 versus 19,2 Monate. Es besteht die Möglichkeit, dass geschlechtsassoziierte Unterschiede in Gewicht, Körpergröße und Kreatinin-Clearance Einfluss auf die Pharmakokinetik nehmen können. Da weibliche Patienten in der Regel ein geringeres Gewicht und eine etwas geringere Kreatinin-Clearance als Männer aufweisen, besteht bei weiblichen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Wirkstoffexposition. Solche Einflussfaktoren wären demnach geschlechtsassoziiert, jedoch nicht geschlechtsspezifisch im Sinne eines biologischen Geschlechtsmerkmals. In den Pharmakokinetik-Studien des pharmazeutischen Unternehmers zeigten sich Unterschiede bei der oralen</p>

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ge zu adressieren [1-7].</p> <p>Um eine Zufälligkeit des Subgruppenergebnisses dennoch glaubwürdig in Frage stellen zu können, wäre eine Rationale für die medizinische bzw. pathophysiologische Plausibilität eines solchen Effekts vonnöten gewesen. Auch diese wurde vom IQWiG in seiner Bewertung nicht geliefert.</p> <p>Zusammenfassend kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich beim vorliegenden Subgruppeneffekt um ein zufälliges Ergebnis handelt. Plausible medizinische Gründe, die gegen eine Zufälligkeit des Subgruppeneffekts sprechen würden, wurden nicht vorgebracht. Darüber hinaus sind Aussagen zu den Subgruppen grundsätzlich unsicher, da die Teilstichproben klein sind und die entsprechende statistische Power reduziert ist. Aus der Sicht des vfa sind deshalb unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen für Männer und Frauen nicht sachgerecht.</p>	<p>Clearance zwischen weiblichen und männlichen Patienten sowie in Abhängigkeit vom Körpergewicht, jedoch wurden diese nicht als klinisch relevant erachtet. In der Folge wurde die Dabrafenib-Trametinib-Kombination mit einer einheitlichen Dosierung für männliche und weibliche Patienten zugelassen. Dosisanpassungen beispielsweise nach Körpergewicht oder Nierenfunktion sind laut Fachinformation nicht vorgesehen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts verbliebener Unsicherheiten, insbesondere bezüglich weiterer möglicher geschlechtsassoziiertes jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren, sowie einer Imbalance der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Studienarmen trotz Randomisierung, wurde der Zusatznutzen für diesen Endpunkt trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht auf der Grundlage der Gesamtpopulation bewertet. Die beobachtete Effektmodifikation wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet; hier verbleiben offene wissenschaftliche Fragestellungen.</p>
<p>Inkonsistentes Vorgehen des IQWiG bei der Berücksichtigung von UEs, die auf Progression der Grunderkrankung zurückgehen</p> <p>Für den UE-Endpunkt „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen [SOC])“ leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ab (Tabelle 17).</p> <p>Die Berücksichtigung von UE's dieser Systemorganklasse (SOC) ist inkonsistent mit der zurückliegenden Nutzenbewertung von Nivolumab beim fortgeschrittenen Melanom (A15-27), wo ausdrücklich ein Ausschluss solcher Ereignisse aus der UE Auswertung gefordert wurde. Begründet wurde dies damit, dass diese Ereignisse den Progress der Grunderkrankung darstellen würden. Deshalb würden sich UE-</p>	<p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 herangezogen. Die im Nachgang zur mündlichen Anhörung seitens des pharmazeutischen Unternehmers nachgereichten Analysen der unerwünschten Ereignisse zum 2. Datenschnitt bestätigen weitestgehend die vorliegenden Ergebnisse, wurden jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da eine Nachbeobachtung von Endpunkten außerhalb des Gesamtüberlebens laut Studienunterlagen über den 1. Datenschnitt hinaus nicht erfolgen sollte. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen wurden für die Bewertung der Nebenwirkungen – mit Ausnahme der spezifischen UE Fieber und Schüttelfrost – zeitadjustierte Analysen herangezogen, wobei bei den jeweiligen Endpunkten die Zeit bis zum ersten Ereignis gemessen wurde.</p>

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auswertungen, die solche Ereignisse erfassten, für eine sinnvolle Abschätzung des Schadens nicht eignen. Im Detail argumentiert das IQWiG zur Nutzenbewertung von Nivolumab Folgendes:</p> <p><i>„Die in Modul 4 A vorgelegten Überlebenszeitanalysen zu Nebenwirkungen (SUE, schwere UE [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Grad ≥ 3)] und Therapieabbruch wegen UE) sind aufgrund des hohen Anteils von erfassten Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht verwertbar. So ist beispielsweise die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) mit den bevorzugten Benennungen (PT) Progression eines malignen Melanoms und bösartiges Melanom die mit Abstand häufigste Kategorie der SUE. Auch bei den Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sind diese Ereignisse häufig aufgetreten. <u>Für eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin wären UE-Auswertungen ohne die Erfassung des Progresses der Grunderkrankungen notwendig gewesen. Auf Basis geeigneter Auswertungen wäre dann auch eine Abwägung von Nutzen und Schaden von Nivolumab gegenüber Dacarbazin möglich.</u>“ [8] (S. 6)</i></p> <p>Mit der Bewertung der SOC „Neubildungen“ im vorliegenden Verfahren werden demnach unerwünschte Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, bei Abschätzungen zum Schaden berücksichtigt (im Gegensatz zur Nutzenbewertung von Nivolumab). Unabhängig von der Frage, ob eine adäquate Beurteilung von Schadensaspekten die Progression der Grunderkrankung umfassen sollte oder nicht, ist hier die Inkonsistenz des methodischen Vorgehens des IQWiG nicht akzeptabel und auch nicht nachvollziehbar. Denn inkonsistentes Vorgehen ist mit einer standardisierten Bewertungs-</p>	<p><i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</i></p> <p>Der Endpunkt gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination (HR 0,17, 95%- KI [0,12; 0,24], p < 0,001).</p> <p>In der Gesamtschau aller Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen überwiegend positive Effekte für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib vor, insbesondere in der bedeutsamen Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3). Zudem zeigen sich für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination deutlich weniger unerwünschte Ereignisse, die als „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ klassifiziert wurden (übergeordnete Systemorganklasse [SOC] nach MedDRA) und denen in der Vemurafenib-Therapie in Bezug auf das Auftreten von Sekundärmalignomen eine besondere Relevanz zukommt. Unter dieser übergeordneten Kategorie subsummiert sind sowohl maligne, nicht sicher abgrenzbare als auch gutartige Neubildungen. Für den Endpunkt „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigt sich ein Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib. Zudem zeigt sich bei den weiteren spezifischen unerwünschten Ereignissen (Fieber und Schüttelfrost), bei einer nur qualitativen Interpretationsmöglichkeit, ein potenzieller Nachteil für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Bei „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ (SUE) und „Abbruch wegen UE“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Abwägung des Schweregrades der Nebenwirkungen und der klinischen Relevanz überwiegen in der Gesamtschau die positiven Effekte deutlich. Der G-BA stellt in der Gesamtbetrachtung der Ne-</p>

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>methodik nicht vereinbar. Eine standardisierte Bewertungsmethodik von UE-Endpunkten ist jedoch notwendig, um für alle Hersteller im gleichen Maße verlässliche und vorhersehbare Rahmenbedingungen zur frühen Nutzenbewertung zu gewährleisten. Für eine Abweichung bzw. Änderung der Bewertungsmethodik bedarf es, nach Auffassung des vfa, einer besonderen Begründung.</p>	<p>benwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib fest.</p>
<p>Keine Anerkennung des Zusatznutzens für Übelkeit und Erbrechen</p> <p>Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Vorteil von Trametinib plus Dabrafenib. Der Endpunkt wurde vom IQWiG der Kategorie „nicht schwerwiegend bzw. nicht schwer“ zugeordnet und die Effektgröße als „geringfügig“ ausgewiesen. In der Konsequenz wurde kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgesprochen.</p> <p>Zunächst ist festzustellen, dass die Einstufung des Endpunktes seitens des Instituts als „nicht schwerwiegend“ zumindest zu hinterfragen ist. Hierzu existiert seitens des Instituts keine transparent und nachvollziehbar verfahrensübergreifend dargelegte Methodik.</p> <p>Die folgende Festlegung des Zusatznutzens seitens des IQWiG basiert auf der Anwendung einer willkürlich festgelegten „Relevanzschwelle“, die nach Ansicht des IQWiG eine vermeintliche „Geringfügigkeit“ kennzeichnet. Die nicht erfolgte Anerkennung des positiven Effekts von Trametinib plus Dabrafenib ist demnach zu hinterfragen. Festzuhalten ist, dass es sich im vorliegenden Fall um ein statistisch signifikantes Ergebnis einer Symptomskala auf Basis eines klinisch relevanten, etablierten und <u>vom IQWiG akzeptierten</u> Responsekriteriums handelt – d. h. um eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik.</p>	<p>Für die Endpunktkategorie Morbidität wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 herangezogen.</p> <p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, operationalisiert über die Zeit bis zur Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik um mindestens 10 Punkte. Für die Endpunkte Schmerzen (HR 0,61, 95%-KI [0,49; 0,76], $p < 0,001$), Schlaflosigkeit (HR 0,52, 95%-KI [0,40; 0,67], $p < 0,001$), Appetitverlust (HR 0,48, 95%-KI [0,37; 0,62], $p < 0,001$) und Diarrhö (HR 0,51, 95%-KI [0,40; 0,64], $p < 0,001$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (HR 0,78, 95%-KI [0,62; 0,99], $p < 0,039$) zeigte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Für den Endpunkt Obstipation (HR 1,41, 95%-KI [1,05; 1,90], $p < 0,023$) zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Es bleibt unklar, ob die Unterschiede bei den Endpunkten Obstipation, Übelkeit und Erbrechen klinisch relevant sind. Für die Endpunkte Fatigue (HR 0,85, 95%-KI [0,71; 1,03], $p < 0,104$) und Dyspnoe (HR 0,84, 95%-KI [0,65; 1,08], $p < 0,179$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für diese Fälle sieht das IQWiG gemäß seiner Methoden 4.2 vor:</p> <p><i>„Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies, sofern keine spezifischen Gründe dagegen sprechen, als Nachweis eines relevanten Effekts angesehen, da die Response-Definition bereits eine Schwelle der Relevanz beinhaltet.“</i> (S. 169) [9]</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist nicht nachvollziehbar wie der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt doch vom IQWiG als „geringfügig“ eingestuft werden kann. Dies widerspricht auch dem IQWiG-eigenen Verständnis der Kriterien nach AM-NutzenV. Gemäß der Tabelle 14 der Allgemeinen Methoden 4.2 ist auch bei nicht schwerwiegenden Ereignissen von einem mindestens geringen Zusatznutzen auszugehen ist, sofern eine relevante Vermeidung vorliegt [9]. Eine mind. relevante Vermeidung liegt im vorliegenden Fall gemäß den Vorgaben der IQWiG Methodik definitionsgemäß vor. Eine Einstufung als „geringfügig“ ist daher unzulässig. Dieser Effekt ist somit bei Aussagen zum Zusatznutzen durch den G-BA zu berücksichtigen.</p> <p>Da der G-BA in allen abgeschlossenen Verfahren auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik zur Feststellung eines Zusatznutzenausmaßes explizit nicht abgestellt hat, sich jedoch in vielen anderen methodischen Aspekten der Nutzenbewertung am Methodenpapier des Auftragsinstituts ausdrücklich orientiert, sollten statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede bei Endpunkten mit einem akzeptierten Responder-Kriterium nicht als irrelevant verworfen werden. In diesem Kontext ist unterstützend auf den Beschluss des LSG Berlin-Brandenburg (Az.: L 1 KR 184/11 ER) hinzuweisen. Die Problematik einer nicht nachvollziehbaren verfahrensinkonsistenten Abweichung von angewandten Kriterien zur Interpretation relevanter Effekte wurde</p>	

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hierbei deutlich thematisiert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health technology assessment* 2001; 5: 1-56.
- [2] Cook DI, GebSKI VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. *The Medical journal of Australia* 2004; 180: 289-91.
- [3] Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Annals of internal medicine* 1992; 116: 78-84.
- [4] Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005; 365: 176-86.
- [5] Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *Bmj* 2012;344:e1553.
- [6] Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *Bmj* 2010; 340: c117.
- [7] Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 1991;266:93-8.
- [8] IQWiG. Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; IQWiG-Berichte – Nr. 331
- [9] IQWiG. Allgemeine Methoden 4.2 (Zugriff 25.01.2015)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Dabrafenib nAWG und Tramentinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Februar 2016
von 14.34 Uhr bis 15.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Novartis Pharma GmbH:

Frau Barth
Herr Dr. Holler
Frau Dr. Lilla
Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma Amgen GmbH:

Frau Lebioda
Herr Dr. Rieth

Angemeldeter Teilnehmer der Firma medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

Frau Dr. Beckers
Herr Nouvertné

Angemeldete Teilnehmer der Firma Roche Pharma AG:

Herr Henschel
Herr Dr. Isbary

Angemeldeter Teilnehmer der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Herr Dr. Kaskel

Angemeldete Teilnehmer der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):

Herr Prof. Dr. Weichenthal
Herr Prof. Dr. Schadendorf

Angemeldeter Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.34 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Zunächst einmal Entschuldigung dafür, dass wir 35 Minuten in Verzug sind, aber wir haben uns heute Morgen ein bisschen länger mit zwei Anhörungen zum multiplen Myelom aufgehalten. Ich glaube, es war wichtig und richtig, dass wir dazu sehr intensiv diskutiert haben. Jetzt haben wir die Nutzenbewertung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib oder als Monotherapie zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-mutierten Melanoms. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 28. Dezember 2015, zu denen eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind, zum einen von Novartis Pharma, von der DGHO, von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, von Amgen, von Bristol-Myers Squibb, von medac, von Roche Pharma, von MSD Sharp & Dohme und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss die Anwesenheit feststellen. Ich begrüße Herrn Dr. Holler, Frau Barth, Frau Dr. Lilla und Herrn Dr. Stemmer von Novartis Pharma, Frau Lebioda und Herrn Dr. Rieth von Amgen, Herrn Dr. Erdmann von medac, Frau Dr. Beckers und Herrn Nouvertné von Bristol-Myers Squibb, Herrn Henschel und Herrn Dr. Isbary von Roche, Herrn Dr. Kaskel von MSD, Herrn Professor Dr. Weichenthal und Herrn Professor Dr. Schadendorf von der ADO, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, daher bitte Mikrofon benutzen und Namen, entsendende Institution, Unternehmen oder Gesellschaft nennen.

Bevor ich dem pU die Gelegenheit zu einem einleitenden Statement zu den Dossierbewertungen des IQWiG gebe, nenne ich zwei, drei Punkte, die ich gern vertieft diskutieren würde. Zum einen geht es um die sehr spannende Frage, ob es eine klinische Rationale oder andere Erklärung für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht gibt. Die ist hier sehr signifikant, sehr ausgeprägt. Gleichwohl stellt sich die Frage, wie sie zu erklären ist. Daraus abgeleitet: Ist eine Bildung von Subgruppen nach Geschlecht angezeigt, ja oder nein? Aus meiner Sicht besteht auch die Frage, wie der Überlebensvorteil in der Kombinationstherapie einzuschätzen ist. Dies ist natürlich nicht der abschließende Fragenkranz, der hier im Raume steht, sondern darüber hinaus werden sicherlich eine Reihe anderer Punkte anzusprechen sein.

Ich möchte jetzt dem pU die Gelegenheit zur einführenden Stellungnahme geben. Herr Dr. Holler, bitte schön.

Herr Dr. Holler (Novartis Pharma): Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die Möglichkeit einer kurzen Einführung. Die Dabrafenib/Trametinib-Kombination ist zugelassen für die Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation. Solche Mutationen finden sich bei circa 50 Prozent der Melanome. Die Prognose der Melanompatienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium war mit einem medianen Überleben von circa acht bis zehn Monaten sehr schlecht. Eine deutliche Verbesserung hat die Therapie durch die Einführung der BRAF-Inhibitoren Verumafenib und Dabrafenib erfahren, allerdings kommt es unter der Behandlung mit diesen Wirkstoffen nach fünf bis sieben Monaten zur Entwicklung von Therapieresistenzen. Ursache

ist eine Reaktivierung des MAPK-Signalwegs. Darüber hinaus ist die Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren mit der Entstehung sekundärer Hauttumore assoziiert. Durch die synergistische Inhibition von BRAF und MEK unter der Dabrafenib/Trametinib-Kombination kann die Resistenzentwicklung verzögert werden und die Entstehung sekundärer kutaner Neoplasien verhindert werden. – Für die wissenschaftlichen Details übergebe ich kurz an Herrn Stemmer.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Danke. – Der Nachweis des Zusatznutzens der Dabrafenib/Trametinib-Kombinationstherapie beruht auf der Zulassungsstudie COMBI-v, die die Kombinationstherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Verumafenib verglichen hat. In dieser Studie führte die Kombinationstherapie im Vergleich zu Verumafenib zu einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens von 18,0 auf 25,6 Monate. Weiterhin bewirkte die Kombination eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung von Symptomen und der Lebensqualität. Der Vorteil bei der Lebensqualität zeigte sich in allen Skalen der verwendeten Fragebögen. Die Kombinationstherapie ist darüber hinaus mit der Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen assoziiert. So war die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses signifikant länger. Hervorzuheben ist insbesondere der protektive Effekt der Kombination gegen das Auftreten sekundärer Hauttumore. Das bedeutet, dass die Patienten unter der Kombinationstherapie Dabrafenib plus Trametinib im Vergleich zu Verumafenib nicht nur länger leben, sondern auch bei einer besseren Lebensqualität.

Die Aussagen zum Zusatznutzen werden durch die Ergebnisse der Studie COMBI-d und einer randomisierten Phase-II-Studie unterstützt, in denen die Wirksamkeit der Kombinationstherapie im Vergleich zu Dabrafenib untersucht wurde. Auch hier zeigte sich eine erhebliche Verlängerung des Überlebens sowie eine deutliche Verminderung der für BRAF typischen subkutanen Nebenwirkungen.

Aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit und des sehr positiven Nebenwirkungsprofils sehen wir die Dabrafenib/Trametinib-Kombination als jetzige und zukünftige Standardtherapie für Patienten mit BRAF-Mutation an. Der Einsatz der Trametinib-Monotherapie wird daher aus unserer Sicht auf wenige Patienten, nämlich solche mit Intoleranz oder einer Kontraindikation gegen BRAF-Inhibitoren, beschränkt bleiben.

Das IQWiG stellt in seiner Bewertung einen Zusatznutzen in allen Kategorien, also Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, fest. Aufgrund eines positiven Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Aussagen für Männer und Frauen jedoch getrennt getroffen. Basierend auf der Verlängerung des Überlebens attestiert das IQWiG für Frauen einen erheblichen Zusatznutzen, für Männer bescheinigt es aufgrund des Fehlens umfangreicher Subgruppenanalysen allerdings nur einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Novartis sieht den erheblichen Zusatznutzen auch für Männer als belegt an. Auch wenn in der Gruppe der Männer keine statistische Signifikanz erreicht wird, ist die Verlängerung des Überlebens nicht auf die Subgruppe der Frauen beschränkt, da der Effekt in beiden Subgruppen gleichgerichtet war, die Fallzahlplanung der Studie nicht auf einen Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds speziell in der Gruppe der Männer ausgelegt war und auch keine pathophysiologische Rationale für einen Unterschied zwischen Männern und Frauen existiert.

In der Stellungnahme hat Novartis die geforderten Subgruppenanalysen für das Merkmal Geschlecht für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkun-

gen vorgelegt. Diese zeigen für keinen weiteren der untersuchten Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Somit sind die in der Gesamtpopulation beobachteten Vorteile der Kombination in diesen Kategorien auf die Subgruppe der Männer und Frauen gleichermaßen übertragbar. Zugleich bestätigt die Analyse unsere Annahme, dass es sich bei dem entsprechenden Subgruppenergebnis beim Gesamtüberleben wahrscheinlich um einen Zufallsbefund, also einen statistischen Artefakt, ohne klinische Relevanz handelt. – Ich würde für die Schlussfolgerung jetzt gerne an Herrn Holler übergeben.

Herr Dr. Holler (Novartis Pharma): Danke schön. – Noch kurz ein paar abschließende Worte von meiner Seite. Aus unserer Sicht ergibt sich in der Gesamtschau ein klares Bild. In der Kategorie Mortalität ist aus unserer Sicht basierend auf der Verlängerung der Überlebensdauer in der Gesamtpopulation unabhängig vom Geschlecht der Patienten ein erheblicher Zusatznutzen der Kombinationstherapie ableitbar. Für die Vorteile in den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen hat das IQWiG jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert. Wegen fehlender Subgruppenanalysen blieben diese jedoch größtenteils unberücksichtigt. Aufgrund der mit der Stellungnahme eingereichten zusätzlichen Analysen können auch diese zu einer Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Daher ergibt sich aus unserer Sicht für diese Bereiche für Männer und Frauen gleichermaßen ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Kombinationstherapie. Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebenszeit und der deutlich positiven Effekte der Kombination in allen anderen Nutzenkategorien ist der Zusatznutzen der Dabrafenib/Trametinib-Therapie daher nach den Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung für alle Patienten im Anwendungsgebiet als erheblich einzustufen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich würde mir einfach erlauben, die erste Frage zur Effektmodifikation durch Geschlecht zu stellen. Die ADO hatte in ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass, wenn man zusätzlich zur COMBI-v-Studie die COMBI-d-Studie heranzöge, sich der Geschlechterunterschied nahezu vollständig nivellieren würde. Die DGHO hatte als mögliche Ursache die imbalancierte Randomisierung in der Studie COMBI-v ins Feld geführt. Herr Professor Weichenthal und Herr Professor Schadendorf, könnten Sie uns vielleicht zwei, drei Takte zu diesem Hinweis, dass sich durch die Einbeziehung der COMBI-d-Studie der Unterschied nivellieren würde, sagen, damit es für uns nachvollziehbarer wird? – Bitte schön, Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Es ging bei der Betrachtung tatsächlich darum: Für uns ist es aus tumorbiologischer Sicht eigentlich sehr implausibel, dass das Geschlecht hier eine signifikant modifizierende Rolle spielen soll, außer dass sich die Gruppen Männer und Frauen vielleicht gelegentlich bei den prognostischen Faktoren aufgrund verschiedener Ursachen unterscheiden. Dafür lohnte dann auch der Blick auf die anderen Studien. Hier war die zweckmäßige Vergleichstherapie Verumafenib. Im klinischen Alltag ist das nicht ganz verständlich, weil die Monotherapie mit Dabrafenib eine praktisch äquivalente Rolle bei der Versorgung der Patienten spielt. Die von uns angeführte Studie COMBI-d ist eben der Vergleich der Kombination mit einer Monotherapie mit Dabrafenib. Ein Unterschied ist vielleicht, dass hier der primäre Endpunkt nicht das Gesamtüberleben war. Aber die im weiteren Verlauf dann nachgereichte Studie zum Gesamtüberleben zeigt in der Tat, dass Männer und Frauen hier weitgehend gleich abschneiden. Dasselbe kann man, wenn man einen weiteren Blick über den Tellerrand wirft, für die Roche-Kombination MEK/BRAF gegen Verumafenib sehen.

Auch da gibt es ein absolut gleiches Abschneiden im Gesamtüberleben für Männer und Frauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Aus unserer Sicht ist es so, dass die Studie COMBI-d eine andere Situation darstellt als die Studie COMBI-v. Was wir hier mit der Effektmodifikation sehen, ist der Einfluss des Geschlechts auf den Behandlungseffekt, das heißt auf den Unterschied zwischen der Dabrafenib/Trametinib-Kombi und Verumafenib. Was in diesen Effekt und in diese Modifikation durch das Geschlecht eingeht, ist der Einfluss des Geschlechts auf die Wirkung der Dabrafenib/Trametinib-Kombi und der Einfluss des Geschlechts auf die Wirkung von Verumafenib. Wenn wir uns die Daten anschauen, so sehen wir in der Tendenz im Dabrafenib/Trametinib-Arm bessere Ergebnisse für die Frauen als für Männer, im Verumafenib-Arm sehen wir in der Tendenz bessere Ergebnisse für die Männer als für die Frauen. Daraus entsteht dann, wenn ich diese Gruppen vergleiche, die Effektmodifikation – die sehr stark ist –, die wir in der COMBI-v-Studie sehen. Wenn wir dann in die COMBI-d-Studie schauen, wo wir die Dabrafenib-Kombination mit der Dabrafenib-Monotherapie vergleichen, sehen wir in beiden Gruppen das tendenziell bessere Ergebnis für die Frauen. Daraus ergibt sich im Gruppenvergleich dann keine Effektmodifikation. Aus diesem Grund widerspricht das Ergebnis der COMBI-d-Studie der Effektmodifikation in der COMBI-v-Studie aus unserer Sicht nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend, Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Frau Wieseler hat die Frage, die ich stellen wollte, schon kurz angesprochen, nämlich inwiefern der umgekehrte Effekt beim Komparator, bei Verumafenib, eine Rolle spielt. Ich möchte diese Frage an die Fachgesellschaften stellen. Wie sind da Ihre Erfahrungen? Es ist nicht das erste Mal, dass wir in diesem Indikationsgebiet eine Effektmodifikation durch das Geschlecht sehen. Auch wenn man sagt, es ist eine zufällige Imbalance, wundert es einen doch, dass es relativ häufig und in diesem Fall so stark auftritt. Deshalb meine Frage – Sie haben sie teilweise schon beantwortet –: Wie sind Ihre Erfahrungen mit Verumafenib und auch mit Dabrafenib in der Monotherapie? Noch etwas darüber hinaus: Jemand hat ganz kurz das mögliche Risikoprofil bei den Geschlechtern angerissen, das unterschiedlich ist. Mir kommt in den Kopf, es sind junge Frauen, die beim Melanom häufiger betroffen sind. Sind da weitere Einflussfaktoren denkbar, die in diesem Fall mit dem Geschlecht assoziiert sind? Können Sie dazu aus Ihrer klinischen Praxis etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schadendorf, bitte.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Wir haben darüber hinaus die Geschlechtereffekte in anderen Studien angeschaut, wo Verumafenib eingesetzt worden ist. Das ist einmal die Zulassungsstudie von Verumafenib, die hier vor Jahren schon verhandelt wurde, und auch die von Roche durchgeführte coBRIM-Studie, in der auch ein Monotherapie-Arm mit Verumafenib drin ist. In beiden Studien findet man keinen Effekt im Verumafenib-Arm in Abhängigkeit vom Geschlecht, die Hazard Ratio liegt auf einer Linie bei 1,0. Da gibt es also keinen Unterschied. Das gleiche Ergebnis findet man in den Studien zu Dabrafenib. Man muss zu dieser Studie vielleicht auch erwähnen, dass Geschlecht kein Stratifikationsfaktor war, dass möglicherweise eine ungleichmäßige Verteilung dieses Ergebnis begünstigt und zudem begleitende Faktoren, wie Herr Professor Weichenthal schon gesagt hat, hinzukommen. In der

Regel ist es in der Tat so, dass für die Gesamtpopulation der Frauen die Prognose immer etwas günstiger ist, nicht nur beim Melanom, aber auch beim Melanom. Das beginnt bereits therapieunabhängig im Stadium I, also der Exzision des Primärtumors. Auch dort ist bereits ein Ungleichgewicht in der Prognose sichtbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entlang derselben Linie: Es gibt eine Metaanalyse von Chemotherapiestudien aus 2013 – wir haben die auch zitiert –, wo zweieinhalbtausend Patienten untersucht wurden. Da kam heraus, dass Geschlecht ein unabhängiger prognostischer Faktor für Überleben und für rezidivfreies Überleben bei metastasiertem Melanom ist. Da kam heraus – das ist, glaube ich, der zweite Teil Ihrer Frage –, dass postmenopausal kein Unterschied besteht, Hormonfaktoren kann man damit also nicht erklären. Jetzt ist die COMBI-v-Studie die einzige, weil nicht ganz klar stratifiziert, in der nur 51 Prozent Männer drin waren, während sonst immer knapp 60 Prozent Männer drin sind. Es ist die einzige Studie, wo es eine kleine Imbalance zugunsten der Frauen gibt, die insgesamt die bessere Prognose haben. Frau Wieseler müsste sagen, ob es einen Unterschied macht. Es ist zumindest denkbar, dass es so wäre. Wir haben keine bessere Erklärung. In der Metaanalyse, die ich eben genannt habe, ist Therapie dann kein weiterer prognostischer Faktor, sondern Frauen haben insgesamt die bessere Prognose, egal was man macht. Das passt zu dem, was Herr Schadendorf eben zitiert hatte. Warum es sich jetzt einmal in einer Studie als signifikant für eine bestimmte Therapie zeigt, weiß ich nicht. Wir sehen eher den Gesamtfaktor, dass Frauen insgesamt eine etwas bessere Prognose haben und es in dieser Studie eine Imbalance zugunsten der Frauen gegeben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Zum einen geht es, glaube ich, gar nicht unbedingt um die Prognose, sondern um den relativen Effekt bei den beiden Geschlechtern, den man hat. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass in der COMBI-d-Studie, wenn man den Blick ein bisschen weitet, es gar nicht anders ist als in der COMBI-v-Studie, denn wenn man PFS einbezieht, sieht man den gleichen Geschlechtsinteraktionseffekt wie in der COMBI-v-Studie. Auch bei dem Endpunkt Overall Survival ist der Trend so. Er ist jetzt nicht signifikant, daraus würde man für sich alleine nie etwas ableiten können, aber auch da ist der Trend so, dass es für die Frauen besser ist als für die Männer. Ich finde, COMBI-v und COMBI-d zusammen gesehen mit den beiden Endpunkten gibt schon eher einen Hinweis darauf, dass man die Geschlechtsinteraktionen ernst nehmen kann, auch wenn jetzt vielleicht die biologische Rationale dafür fehlt. Ich finde, es ist nicht unter den Teppich zu kehren, dass man in zwei unabhängigen Studien mit unterschiedlichen Komparatoren, die aber alle auf den gleichen Mechanismus abzielen, diesen Effekt sieht. Auch ist es bei PFS deutlich ausgeprägter als bei OS in der COMBI-d-Studie. Die Frage, was Zufall ist, ist offen. Aber man hat aus zwei Studien Hinweise, die in die gleiche Richtung gehen. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Wenn man sich die in der COMBI-d überlappenden Konfidenzintervalle der beiden Geschlechter anschaut – ich nehme an, das haben Sie auf Ihrem Computer gerade vor sich –, dann sehen Sie, dass die erstens relativ weit und vor

allen Dingen weit überlappend sind. Es gibt in diesem Punkt zwar einen geringen Unterschied, aber da von einem statistischen Trend zu sprechen, ich glaube, da wird die Kollegin aus dem IQWiG vehement widersprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kann sie sofort tun. Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Es ist richtig, dass wir in beiden Studien einen Einfluss des Geschlechts sehen. Das kann gegebenenfalls auf die unterschiedliche Prognose zurückzuführen sein, die Sie erwähnt haben. Im Studienbericht des Herstellers wurde das Geschlecht auch unabhängig vom Behandlungseffekt untersucht. In beiden Studien, COMBI-v und COMBI-d, wird ein Einfluss des Geschlechts dahin gehend sichtbar, dass die Frauen die besseren Ergebnisse als die Männer haben. In der COMBI-v-Studie kommt aber hinzu – das ist die Fragestellung, die wir hier haben: wie verhält sich die Kombination im Vergleich zu Verumafenib? –, dass wir bei Verumafenib umgekehrte Trends sehen. Wir sehen dort bei den Männern bessere Ergebnisse als bei den Frauen. Wenn ich den Gruppenunterschied betrachte, bildet sich dies in der sehr starken Interaktion in der COMBI-v-Studie ab.

Sie haben eben auf die Bewertung von Verumafenib auf Basis der, ich glaube, BRIM-3-Studie gesprochen. Wenn man in die entsprechende Dossierbewertung schaut, so sieht man auch dort – konsistent zur COMBI-v-Studie –, dass das Ergebnis bei Männern besser war als bei Frauen. Das alles ist nicht statistisch signifikant, da gebe ich Ihnen Recht. Aber diese tendenziellen Verschiebungen sehen wir auch in der anderen Verumafenib-Studie. Daraus speist sich die starke Interaktion, die wir in der COMBI-v sehen und in der COMBI-d nicht sehen. Das ist alles völlig konsistent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Auch ich sehe es so, dass wir nach Indizien fahnden, herauszufinden, ob es Zufall ist oder nicht. Ich bin da völlig ergebnisoffen. Ich habe es bei der COMBI-d-Studie nicht auf Overall Survival bezogen, da haben Sie völlig recht. Daraus würde man nie selber etwas schließen. Das hatte ich schon gesagt. Beim PFS sieht es anders aus. Dort sehen Sie einen gleichgerichteten Effekt wie in der COMBI-v-Studie auch beim PFS. In der COMBI-v-Studie schlägt es sich auch beim OS nieder, in der COMBI-d-Studie schlägt es sich beim OS nicht oder wesentlich schwächer nieder, sodass man von alleine nie darauf kommen würde, dass hier eine Geschlechterinteraktion vorliegt. Aber das Gesamtbild legt es nahe, weil es zwei unabhängige Studien sind und es auch eine sehr starke Interaktion in der COMBI-d-Studie gibt, dass da ein Geschlechtereffekt eine Rolle spielen kann, möglicherweise verstärkt durch das Verumafenib, was wir auch mehrfach gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum einen weiß ich sehr zu schätzen, dass PFS Ihnen als Parameter so wichtig geworden ist.

(Heiterkeit)

Das nehmen wir hoch positiv zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie sind heute ein bisschen zynisch, nicht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hätte länger schlafen sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Super Bowl ist für Sie nicht gut.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich merke das schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte gedacht, Sie hatten die erste Anhörung heute Morgen vergessen. Okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir bekommen das, glaube ich, erst durch eine Studie Dabrafenib vs. Verumafenib gelöst, bei der wir geschlechtsspezifisch sauber randomisieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: In dem Moment, wo ich in die Subgruppe schaue, Herr Wörmann, spielt die Imbalance in der Randomisierung keine Rolle mehr. Ich sehe in der Subgruppe unter Verumafenib ein anderes Ergebnis für Männer als unter Dabrafenib. Ich sehe also den Geschlechtseffekt in der anderen Richtung. Da spielt die Imbalance in der Randomisierung keine Rolle mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als Erstes, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir kämpfen genauso damit. Wir gehen in den Leitlinien so weit, dass wir diskutieren, ob wir dem einen oder anderen Geschlecht das eine oder das andere empfehlen. Da sind wir der Meinung, dafür reicht es noch nicht, auch weil in den vorhergehenden Studien der Geschlechtsunterschied nicht so deutlich war. Es wäre sonst sehr simpel. Deswegen kämpfen wir und haben uns auch mit den alten EORTC-Daten intensiv beschäftigt, um zu schauen, ob wir irgendwelche Erklärungen finden. Im Moment würden wir sagen, für uns ist es in den Leitlinien nicht relevant, weil es keine direkt vergleichenden Studien gibt. Wir würden es im Moment nur beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lilla.

Frau Dr. Lilla (Novartis Pharma): Um das noch zu vervollständigen: Wir haben tatsächlich keinen Anhalt für eine biologische Rationale. Auch die Daten zur Pharmakokinetik oder Ähnlichem würden nicht unterstützen, dass es tatsächlich einen Geschlechterunterschied zwischen Männern und Frauen gibt. Das wiederum wird bestätigt durch die fehlende Effektmodifikation in den anderen Endpunkten für die Kombination vs. Verumafenib, also die Morbidität und die Verträglichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich würde mich der Argumentation von Herrn Wörmann weitestgehend anschließen. Welche Konsequenzen hätte es, wenn wir es zu Ende denken, für die praktische Versorgung unserer Patienten? Würden wir aufgrund eines Geschlechteraspekts diese Kombination dem Mann bzw. der Frau nicht geben? Basierend auf den Erfahrungen, die wir haben, würde ich hoffen, dass ich nie in die Situation komme, meinen Vater oder meiner Mutter sagen zu müssen: „Das kann ich dir nicht geben, weil ...“ Ich sehe diesen Geschlechterunterschied, der im Moment vielleicht vorhanden ist, noch nicht, denn ich glaube, es sind andere Faktoren, wie Tumorlast oder LDH, die dort wahrscheinlich mit

hineinspielen. Die Daten sind insgesamt so überzeugend, dass ich es nicht rechtfertigen könnte, es einem Patienten nicht zu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Um eines vielleicht richtigzustellen: Frau Wieseler sprach davon, dass bei Verumafenib der Effekt umgekehrt ist. Das entspricht aber nicht den Daten. Der Effekt ist mit Sicherheit gleichgerichtet. Bei der Prüfung auf die Effektmodifikation spricht das nach der IQWiG-eigenen Methodik an. Es ist aber wirklich sehr IQWiG-spezifisch, dann den Zusatznutzen in der jeweiligen Subgruppe aus dem oberen Konfidenzintervall abzuleiten. Das macht keine andere Behörde so. Man muss dazusagen, dass alleine durch den Powerverlust in der Subgruppe der Männer sicherlich auch mit einer Erweiterung des Konfidenzintervalls zu rechnen ist. Dem sollte man auch methodisch entsprechend Rechnung tragen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Nur kurz: Wir leiten den Zusatznutzen von der Frage ab, ob wir einen statistisch signifikanten Effekt haben und damit einen Effekt ausreichender Sicherheit, um diese Aussage zu machen. Natürlich ist in der Subgruppe ein Powerverlust drin. Deshalb ist aber trotzdem die Unsicherheit da, die wir haben, wenn wir keinen statistisch signifikanten Effekt haben. Im Übrigen war die Subgruppe der Männer in dieser Studie größer als die der Frauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe noch Klarstellungsbedarf bezüglich Verumafenib. Sie haben jetzt nichts korrigiert, Frau Wieseler, von dem, was Sie vorhin dazu gesagt haben? Dass der Komparator insofern eine Rolle spielt, als dass man eine anders gerichtete Effektrichtung hat, das ist richtig.

Frau Dr. Wieseler: Das ist nicht eine anders gerichtete Effektrichtung. Der Effekt liegt woanders. Es ist völlig richtig, der Interaktionstest schlägt nicht an. Was wir hier gerade machen, ist, versuchen zu verstehen, ob das ein Zufall ist oder ob es andere Daten gibt, die uns sagen können, dass es kein Zufall ist. In der Bewertung von Verumafenib sehen wir, dass bei den Frauen der Effekt bei 0,49 mit einer oberen Konfidenzintervallgrenze von 0,86 liegt, während er bei den Männern bei 0,3 mit einer oberen Konfidenzintervallgrenze von 0,51 liegt. Er ist also bei den Männern in der Tendenz größer als bei den Frauen. Das ist umgekehrt gegenüber Verumafenib. Es ist aber kein signifikanter Interaktionstest.

Frau Dr. Chr. Müller: Man könnte sagen, weil das ein besonders großer und deutlicher Unterschied ist, wäre das ein Faktor, der dazu beitragen könnte. Das können Sie so bestätigen, okay.

Ich habe eine weitere Frage, jetzt zur Effektmodifikation, an den pU. Das Körpergewicht kann auch eine Rolle spielen. Frauen sind zumindest im Durchschnitt – Ausnahmen bestätigen die Regel – eher leichter. Ist bei den Dosisfindungsstudien da irgendetwas aufgefallen? Es hätte einfließen müssen, aber gibt es möglicherweise eine Dosisabhängigkeit der Wirkung? Auch das wäre ein möglicher Grund dafür, dass der Unterschied groß ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Lilla.

Frau Dr. Lilla (Novartis Pharma): Gerne nehme ich dazu Stellung. In den Pharmakokinetikstudien haben sich in der Tat geringfügige Unterschiede zwischen eher leichtgewichtigen Damen und den Herren gezeigt. Der Unterschied in der Pharmakokinetik ist eher auf das Gewicht zurückzuführen und nicht auf den Geschlechtsunterschied. Er bezieht sich auf eine etwas geringere Clearance bei den Frauen, was zu einer etwas höheren Exposition führen kann, die aber nicht als klinisch relevant erachtet wurde. Das heißt, man hat auch eine einheitliche Dosierung für Frauen und Männer gewählt. Diese Unterschiede sind so gering ausgeprägt, dass man nicht pro Kilogramm Körpergewicht oder für Männer und Frauen unterschiedlich dosiert, sondern man hat in allen Studien eine einheitliche Dosierung gewählt. Wie eben schon erwähnt, man sieht auch bei den anderen Endpunkten keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Bei der Verträglichkeit würde man, wenn die Exposition bei den Frauen zu hoch wäre, sonst zum Beispiel auch erwarten, dass die Toxizität höher ist.

Frau Dr. Chr. Müller: Es gibt sozusagen einen leichten Hinweis, eine Tendenz. Ich frage nur, weil neben Frausein oder Mannsein an sich es auch noch andere Faktoren gibt, Compliance usw.

Frau Dr. Lilla (Novartis Pharma): Genau, aber tendenziell eher auf das Gewicht zurückzuführen.

Frau Dr. Chr. Müller: Dann wäre das möglicherweise angedacht in Richtung einer leichten Unterdosierung für die Männer zum Beispiel. Auch das wäre denkbar. Gut. Es ist natürlich spekulativ, aber man will Möglichkeiten haben, sich das zu erklären. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich freue mich, dass wir mit Frau Wieseler einer Meinung sind, dass die Effekte doch gleichgerichtet sind. Zweitens. Sie haben gerade erwähnt, dass die Männer überrepräsentiert sind oder einen größeren Anteil in der Studie ausgemacht haben. Wir haben gerade nachgeschaut. Es sind 55 Prozent. Das ist also annähernd gleichverteilt. Wir stehen nach wie vor dazu, dass hier mit einem Powerverlust zu rechnen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde von dem Geschlechterthema gerne weggehen wollen und zu einem Überblick kommen. Wenn Sie sich nicht auf einen BRAF-Inhibitor, jetzt Verumafenib, festgelegt hätten, sondern BRAF-Inhibitoren insgesamt als Vergleichstherapie genommen hätten, dann hätten wir, glaube ich, die ganz ungewöhnlich komfortable Situation, dass wir der Meinung sind, dass es zwei unabhängige Studien mit denselben Ergebnissen gibt. Wenn wir davon ausgehen, dass Dabrafenib und Verumafenib ähnlich wirksam sind, haben beide, wenn man die Kurven übereinanderlegt, fast identische Ergebnisse, was Remissionsraten, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben angeht. Das ist für uns komfortabel. Ich sage das auch deswegen, weil es uns natürlich nicht ganz leicht fällt, das Trametinib so einfach zu akzeptieren, weil es jetzt das erste Mal ist, dass wir zwei teure Substanzen aufeinandersetzen. Natürlich sind wir unter hohem Druck, ob wir das machen dürfen. Das ist für uns eigentlich etwas, wo konkordant beide Studien dieselben Ergebnisse liefern. Wenn wir den BRAF-Inhibitor Verumafenib als Vergleichstherapie nehmen, dann wäre es in der Nomenklatur des IQWiG für uns eigentlich ein Beleg für einen Zusatznutzen, weil wir bei beiden dieselben unabhängigen Ergebnisse bekommen. Ob man das so wertet, ist

eine andere Frage. Aber für uns, jetzt wieder leitlinienmäßig gedacht, sind das enorm starke Daten, weil uns zwei unabhängige Studien in eine Situation bringen, die wir bei den anderen Anhörungen heute Morgen sehr gerne gehabt hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller.

Herr Müller: Sie haben in der DGHO-Stellungnahme im Prinzip vorgeschlagen, dass man die ZVT um Dabrafenib erweitert. Können Sie Ihre Position noch einmal erläutern, auf welcher Evidenzgrundlage Sie das vorschlagen und wie Sie die beiden Wirkstoffe zueinander einschätzen? Wir diskutieren im Rahmen des Beschlusses ja auch die ZVT.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Unterschied in den beiden Studien war der, dass die Dabrafenib-Studie progressionsfreies Überleben als Endpunkt und die Verumafenib-Studie Gesamtüberleben als Endpunkt hatte. Das hat, glaube ich, die unterschiedlichen Bewertungen ausgemacht. Letztlich haben Sie, als Sie Dabrafenib bewertet haben, Verumafenib als Vergleichstherapie genommen, und ich habe gesehen, dass es da aber keinen Zusatznutzen gab, was wir sehr gut nachvollziehen können. In der reinen Klinik haben wir den Eindruck, dass die gleich sind. Wir schätzen es im Moment sehr, dass wir beide Präparate haben. Das können die Dermatologen noch deutlicher sagen. Wir setzen sie inzwischen zum Beispiel bei Haarzell-Leukämien ein, weil die alle BRAF-positiv sind. Es gibt unterschiedliche Nebenwirkungsspektren. Es gibt zum Beispiel Patienten, die unter Verumafenib einen Hautausschlag bekommen, den bekommen Sie überhaupt nicht in den Griff. Unter Dabrafenib haben die den dann nicht mehr. Dafür gibt es unter Dabrafenib muskuloskelettale Schmerzen, die wie Rheumaschmerzen sind, die Sie unter Verumafenib nicht sehen. Wir sehen also ein unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum, das sich nicht überlappt. Aber von den Remissionsdaten haben wir den Eindruck, dass das völlig gleich ist. Das kann man bei der Haarzell-Leukämie gut sehen, weil die alle so gut ansprechen. Wenn Sie jetzt die beiden Kurven der Studien COMBI-v und COMBI-d übereinanderlegen, kommen exakt dieselben Daten heraus. Also auch im indirekten Vergleich halten wir die für gleichwertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal, Herr Professor Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Weil die Dermatologen angesprochen worden sind: Ich kann auch hier Herrn Wörmann nur vollstens unterstützen und es noch einmal klar betonen. Wenn alle Verfahren so wären wie in dieser Situation, dann bräuchten Sie Ihre Mittagspause nicht zu verschieben. Zum einen sind die klinischen Effekte im Vergleich zur Monotherapie eindeutig bereits in der COMBI-v-Studie. Wir haben eine zweite Studie, wo der Kombinationsarm quasi so weit überlappend ist, dass, selbst wenn man eine zweite Studie würde planen wollen, um zu sagen, ich werde das erste Ergebnis reproduzieren, man Angst hätte, so nahe zu kommen. Bei einem gut geplanten Experiment im Labor wäre die Reproduzierbarkeit extrem gut. Wenn man sieht, dass das Zweijahresüberleben und die Einjahresüberlebensrate quasi Punktlandungen sind, dann, würde ich sagen, zeigt das die Genauigkeit dieser Studie und die Wirksamkeit. Letztendlich ist es nicht nur die Wirksamkeit, das Überleben zu verlängern, sondern auch bei den Nebenwirkungsspektren, die wir gleich sicherlich noch separat diskutieren, haben wir einen dramatischen Fortschritt im Hinblick auf den Patientennutzen, der den Vorteil der Kombinationstherapien in beiden Situationen eindeutig belegt. Ich würde sehr klar dafür argumentieren, beide Studien im Vergleich zu einer Monotherapie mit

einem BRAF-Inhibitor – in diese Richtung geht auch die Leitliniendiskussion, die interdisziplinär mit über 30 verschiedenen Fachgesellschaften geführt worden ist – als einen Beleg anzuerkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich will noch ergänzen. Ich habe die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie immer so verstanden, dass sie in irgendeiner Form einen Bezug auf die Versorgungsrealität nimmt. Wenn wir uns ansehen, was im Moment gemacht wird, beispielsweise in unserem klinischen Register für die Versorgung der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, so muss man sagen, Sie haben einen absolut gleichen Einsatzbereich, und es sind eigentlich keine wirklichen Faktoren erkennbar, die hier sowohl in der Indikation als auch in der Durchführung dieser Therapien irgendeinen Unterschied machen. Insofern fand ich es einfach adäquat, zu sagen, die Therapie mit einem dieser beiden zugelassenen BRAF-Inhibitoren ist das, was im Moment das Target auch dieser Kombinationstherapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe, wenn wir mit dieser Frage durch sind, noch eine andere Frage. Die Frage richtet sich an die Fachgesellschaften, aber auch an den pU. Wir haben in der Studie für diese Situation eigentlich nur therapienaive Patienten eingeschlossen, aber das Anwendungsgebiet betrifft auch nicht therapienaive Patienten. Wie relevant wäre es, dass man auch vorbehandelte Patienten hat, die zum Beispiel nicht mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelt wären? Wenn ich Herrn Wörmann richtig verstehe, würde man sagen, dass Ipilimumab-vorbehandelte Patienten oder auch mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten durchaus auftreten könnten, diese Gruppe hier also relevant ist. Wenn sie eine gewisse Relevanz hätte, was kann man zu der Übertragbarkeit der Effekte auf die vorbehandelten Patienten sagen? Gibt es da irgendwelche Hinweise aus der weiteren Evidenz darum herum?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann nur den ersten Teil beantworten. Wir haben mehrfach diskutiert, auch im Rahmen der PD-1-Inhibitoren, ob BRAF-Inhibitoren wirklich immer die Erstlinie ist. Nein, auch das ist im Moment offen. Wir haben diskutiert, dass wir vergleichende Studien leider nicht haben. Wir richten uns nach sehr individuellen Gesichtspunkten, zum Beispiel danach, wie hoch die Krankheitsdynamik ist. Wir wissen, dass wir extrem hohe Remissionen mit den BRAF-Inhibitoren hinbekommen, jetzt in der Kombination noch mehr, während bei einem langsam verlaufenden Krankheitsbild eine Immuntherapie durchaus korrekt wäre. Die Daten haben wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Professor Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Wir wissen aus der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren, dass die grundsätzlich auch in der Zweit- oder Drittlinie hervorragend funktionieren, also bei vorbehandelten Patienten. Die Erfahrung mit der Kombination, die wir aus Studiendaten haben, ist begrenzt. Es gibt Phase-II-Studien, wo vorbehandelte Patienten – sowohl mit Immuntherapie als auch mit Chemotherapie – mit der Kombination behandelt worden sind und wo

auch ein klarer Hinweis auf einen Nutzen vorhanden ist. Ob der eins zu eins übertragbar ist, ist offen. Wir wissen, dass bestimmte Faktoren für die klinische Effizienz der BRAF/MEK-Kombination beeinflussend sind. Das sind: Wie weit ist die Tumorerkrankung fortgeschritten, zum Beispiel messbar als erhöhtes LDH, oder wie viel Organsysteme sind betroffen? Das ist bei Patienten, die in der Zweit-, Dritt- oder Viertlinie behandelt werden, oftmals weiter fortgeschritten. Wir wissen, dass solche Patienten grundsätzlich schlechter ansprechen, was im Übrigen nicht nur für die BRAF/MEK-Kombination gilt, sondern auch für andere Therapieformen wie Chemotherapie oder auch die Immuntherapie. Insofern haben wir nur einen Hinweis, dass dort klinische Aktivität ist. Wie weit die Erstliniendaten auf Patienten im fortgeschrittenen Stadium übertragbar sind, ist unklar. Aber dass es einen Wirkungsnachweis gibt, ist durch die Phase-II-Daten klar belegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Eine Nachfrage zu den Phase-II-Studien. Das sind aber keine randomisierten Vergleiche, die Sie da als Studie heranziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Es ist eine dreiarmlige Phase-II-Studie, die vorhanden ist, die mir im Moment im Kopf ist, die auch eine Randomisierung vorsieht. Vielleicht kann Novartis auch noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte, auch dazu.

Frau Dr. Chr. Müller: Genau, auch dazu. Ich wollte diese Frage auch stellen. Ich fand es sehr erhellend, dass es unabhängig vom Angriffspunkt bestimmte Faktoren gibt, die auf jeden Fall dafür sprechen, dass in einer Zweitlinientherapie das Ansprechen möglicherweise schlechter ist. Zur Phase-II-Studie. Die EMA weist auf die andere Nomenklatur, die BRF113220-Studie, hin. Da wird – bitte korrigieren Sie mich, ich habe es nicht genau verstanden – darauf hingewiesen, dass der Benefit nicht so groß ist wie in der First-Line. Auf jeden Fall ist es eine geringe Fallzahl. Aber das sind alle Patienten, die bereits in der First-Line einen BRAF-Inhibitor bekommen haben. Ist das richtig? Sie haben die Übertragbarkeit auf die Immuntherapie angesprochen. Es geht darum, dass man in der First-Line auch eine Immuntherapie in der Praxis hat. Ist diese Übertragbarkeit gegeben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Lilla, bitte.

Frau Dr. Lilla (Novartis Pharma): Vielleicht teile ich es in zwei Antworten auf. Zunächst zur Studie BRF113220. Das ist die genannte randomisierte Phase-II-Studie, in der die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib mit der Dabrafenib-Monotherapie verglichen wurde. In dieser Studie war zum einen eine Vortherapie erlaubt. In diesem Fall war es aber in den meisten Fällen eine Chemovortherapie. Es gab in dieser Studie auch die Möglichkeit, den Therapiearm zu wechseln, also von der Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor auf die Kombinationstherapie zu wechseln. Bei diesem Wechsel nach einem Progress unter BRAF-Inhibitor hat sich gezeigt, dass die Wirksamkeit der Kombination nach Progression unter BRAF-Inhibitor nicht mehr so ausgeprägt ist wie in der First-Line. Das ist aber ein komplett anderes Setting als das, was wir mit der Immuntherapie mit Ipilimumab, PD-1 oder Ähnlichem diskutieren, einfach deshalb, weil der Wirkmechanismus hier ein ganz anderer ist.

Zur Immunvortherapie. Hierzu muss man sagen, die Studien, die gelaufen sind, also COMBI-d und COMBI-v, sind in einer Zeit gelaufen, wo weder Ipilimumab in der First-Line zugelassen war noch die PD-1-Inhibitoren zur Verfügung standen. Das heißt, damals hat sich die Frage nicht gestellt, eine Immunvortherapie zu ermöglichen. Eine Chemovortherapie war zu diesem Zeitpunkt auch nicht mehr adäquat, weil man schon die BRAF-Inhibitoren zugelassen hatte.

Wir können die Frage im Moment basierend auf validen Studiendaten nicht abschließend beantworten, inwieweit der Zusatznutzen der Kombination vs. der BRAF-Monotherapie nach einer etwaigen vorausgegangenen PD-1-Inhibitor-Therapie genauso gegeben ist. Da spielen die Faktoren hinein, die auch von den Fachgesellschaften genannt wurden, die weiter fortgeschrittene Erkrankung, erhöhte LDH und Ähnliches. Es gibt im Prinzip momentan keine Hinweise, dass eine Immuntherapie mit den BRAF/MEK oder dem MAPK-Signalweg interferiert – das hat auch die EMA im EPAR so beschrieben –, einfach weil es komplett unterschiedliche Wirkmechanismen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung dazu, Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht muss man dazu noch sagen: Die Situation, die wir heute haben, ist sicherlich noch eine Spur unklarer geworden, als wir sie vor zwei Jahren hatten, wo wir gesagt haben, die BRAF-Inhibitor-Therapie mit den spezifischen Monotherapien wirkt schneller und ist daher eher für Patienten geeignet, die eine rapide Progression haben, während die Immuntherapie mit Ipilimumab eher langsam wirkt. Diese Situation hat sich heute verändert. Wir haben durchaus die Wahl zwischen der Therapie mit PD-1-Antikörpern und einer BRAF-Inhibition, weil wir sehen, dass beides auch bei weiter fortgeschrittenen Patienten wirkt. Insofern sind wir in der Diskussion der Leitlinien dort auch wesentlich offener. Man muss vielleicht eines sagen: Es scheint so zu sein, dass die Tumorausbreitung, das heißt die Anzahl der befallenen Organe, die Ausbildung der Metastasen, hier für die Frage: Ist das ein Faktor, der das Ansprechen und die Überlebenszeit beeinflusst?, anscheinend wesentlich wichtiger ist als die Frage, ob dieser Zustand in der First-Line schon vorhanden ist oder erst nach Progress in der Second-Line eintritt. Festhalten muss man: Dazu gibt es natürlich keine formale Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es noch Fragen zu diesem Themenkomplex? – Dann würde ich auf die therapiebedingten Nebenwirkungen überleiten. Hier ist von der DGHO vorgetragen worden, dass es zur Verhinderung substanzklassenspezifischer Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitor-Monotherapie, insbesondere der kutanen Sekundärneoplasien, käme. Weiter gebe es eine klinisch relevante Verzögerung und eine Nichtverhinderung der Resistenzentwicklung. Die ADO hat die Vorteile, die die DGHO beschrieben hat, auch gesehen, sagt aber, es komme doch zu häufigerem Auftreten von Fieber. Kann man dazu noch ein paar Takte sagen, oder ist das so unwidersprochen hier im Raume stehend, dass wir es so antizipieren können? – Herr Wörmann, vielleicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Was uns damals in der Verumafenib-Anhörung hier sehr irritiert hatte, war die Frage der relativ unklaren, aber hohen Inzidenz von sekundären Hautneoplasien verschiedenster Art, die wir inzwischen klarer sehen. Inzwischen wissen wir, dass es möglicherweise etwas mit den Melanom-Patienten zu tun hat, weil die bestimmte RAS-Mutationen in Hautzellen haben. Durch die BRAF-Inhibitoren gibt es eine paradoxe

Reaktivierung. Dazu passt, dass andere Erkrankungen, bei denen wir bei BRAF-Mutationen diese Inhibition einsetzen, gar nicht oder in sehr viel geringerer Inzidenz aufzutreten scheinen. Es hat wirklich etwas mit der Hautvorschädigung zu tun. Es ist für die Akzeptanz der Patienten natürlich enorm gut, dass sie nicht laufend damit rechnen müssen, eine zweite Hautneoplasie zu bekommen. Insofern sehen wir das als einen ganz klaren patientenrelevanten Nutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Themen, Fragen? – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Wir hätten dazu noch eine Frage an die Fachgesellschaften. Zur Datenlage braucht man da nicht viel zu sagen. Wie sehen Sie den klinischen Stellenwert einer Monotherapie? Der pU selber hat vorgetragen, dass er es abweichend vom Anwendungsgebiet eigentlich nur sieht, wenn BRAF-Inhibitoren nicht infrage kommen, also nur für eine ganz kleine Gruppe. Was für Patienten sind das, und wie wäre für diese Patienten der Stellenwert der Immuntherapie, die es dann möglicherweise auch gäbe? Es gibt ja nicht nur BRAF-Inhibitoren oder Trametinib, sondern auch die Immuntherapie. Wir wollen eine Vorstellung haben – auch wenn beim Zusatznutzen schon relativ klar ist, in welche Richtung es geht –, wie der Stellenwert wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Herrn Professor Schadendorf. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Der Anteil der Patienten für eine Trametinib-Monotherapie ist sehr klein, geschätzt wahrscheinlich in der Größenordnung von 1 bis 2 Prozent, insbesondere bei den Patienten, bei denen keine BRAF-Inhibitor-Therapie durchgeführt werden kann, zum Beispiel aus kardialen oder anderen Gründen. Dann hatten Sie schon die Competition mit der Checkpoint-Blockade erwähnt, vor allen Dingen für PD-1-Antikörper, die möglicherweise dann nicht durchgeführt werden kann, wenn zum Beispiel manifeste Autoimmunerkrankungen oder derartige Dinge vorhanden sind, wo man vielleicht zurückhaltender wäre. Daher ist der Anteil der Patienten, die dann tatsächlich mit einer Monotherapie mit dem MEK-Inhibitor behandelt werden, sehr klein. Der neue Standard bei den BRAF-V600-Mutierten ist sicherlich die Kombination von BRAF und MEK oder alternativ eine PD-1-Therapie.

Frau Dr. Chr. Müller: Das noch einmal zusammengefasst: wenn die anderen nicht infrage kommen, weder Immuntherapie noch eine kombinierte Therapie.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Korrekt. Wenn die Hauptsäule nicht zum Tragen kommt, ist das dann eine Alternative, die eine Wirksamkeit immerhin klar gezeigt hat.

Frau Dr. Chr. Müller: Gegenüber Chemotherapie.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Gegen Chemotherapie, genau.

Frau Dr. Chr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht ist es hier besonders zu sehen. Normalerweise, wenn wir Kombinationen in der medikamentösen Tumorthherapie einsetzen, haben wir

das Problem, dass wir vielleicht wegen Nebenwirkungen oder Verträglichkeitsproblemen tatsächlich einen der Partner infrage stellen. Das Besondere hier ist, dass die meisten verträglichkeitsrelevanten Punkte in der Kombination besser sind als in der Monotherapie. Ich glaube, auch das führt dazu, dass wir die Situation so gut wie nie haben werden, dass wir wirklich sagen, den behandeln wir nur mit MEK-Inhibitor-Monotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Themen, die aus Sicht der Stellungnehmer angesprochen werden sollten, müssten, dürfen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Erkenntnisse der letzten 50 Minuten darzustellen. Bitte schön, Herr Holler.

Herr Dr. Holler (Novartis Pharma): Herzlichen Dank, Herr Hecken. – In Anbetracht der fortgeschrittenen Zeit werde ich mich sehr kurz halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist diesmal auch einfacher als heute Morgen.

Herr Dr. Holler (Novartis Pharma): Da haben Sie allerdings Recht. Darauf wollte ich noch einmal kurz hinweisen. – Ich glaube, wir haben hier ein relativ außergewöhnliches Datenpaket, das wir glücklicherweise vorlegen können, aus zwei Phase-III-Studien und einer randomisierten Phase-II-Studie. Ich hatte es im Eingangsstatement schon kurz gesagt. Wir haben nicht nur im Gesamtüberleben, sondern auch in allen anderen relevanten Kategorien – Morbidität, Lebensqualität – statistisch signifikante Vorteile zeigen können. Ich glaube, so etwas sieht man relativ selten. – Vielen Dank für Ihre Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank allen Teilnehmern an dieser Anhörung. Danke auch, dass Sie die halbe Stunde länger gewartet haben. Wir haben jetzt immerhin fünf Minuten gut gemacht. Wir werden in unsere Betrachtungen und Einschätzungen einzubeziehen haben, was jetzt erörtert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15.30 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Recherche und Synopse der Evidenz zur
Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2013-B-009 – Trametinib

Stand: April 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Trametinib zur Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> • Operative Resektion • Strahlentherapie: Primärbehandlung primärer maligner Melanome in den Einzelfällen, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	<ul style="list-style-type: none"> • Beschluss vom 2. August 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care • Beschluss vom 6. September 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	<i>nicht angezeigt</i>
• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<i>nicht angezeigt</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Trametinib L01XE25 Mekinist®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: „Trametinib ist in Kombination mit Dabrafenib angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Trametinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Die Monotherapie mit Trametinib hat keine klinische Aktivität bei Patienten, die nach vorangegangener BRAF-Inhibitor-Therapie progredient waren.“
Vemurafenib L01XE15 Zelboraf®	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. (FI Zelboraf®, 2013-02)
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert. (FI Yervoy®, 2012-06)
Dacarbazin L01AX04 generisch	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms. (FI Detimedac® medac, 2010-09)
Temozolomid L01AX03 Temodal®	G-BA-Beschluss vom 20. Dezember 2005: Erteilung eines Auftrags zur Erstellung der Bewertungen für Temozolomid beim metastasierten malignen Melanom an die Expertengruppen Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off-Label nach § 35b Abs. 3 SGB V. Auftragsrückgabe (BfArM-Schreiben 04. Juni 2010), da Antrag auf entspr. Zulassungserweiterung gestellt bzw. absehbar.
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu® wird in Kombinationstherapie eingesetzt: - bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome), [...] (FI Cecenu® medac, 2012-09)
Interferon α 2a L03AB04 Roferon®-A	Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke >1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorsektion krankheitsfrei sind. (FI Roferon®-A, 2012-12)
Interferon α 2b L03AB05 IntronA®	Malignes Melanom: als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z.B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten. (FI IntronA®, 2011-10)

Quellen: AMIS-Datenbank, Rote Liste, Lauer-Taxe, Leitlinien

Recherche und Synopse der Evidenz:

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff	4
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	4
Systematische Recherche	5
IQWiG Berichte / G-BA Beschlüsse	7
Cochrane Reviews	9
Systematische Reviews	10
Leitlinien	11
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	14
Literatur:	15

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff

Nicht resezierbares oder metastasiertes (BRAF-V600-Mutation-positives) Melanom.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

Keine Einschränkungen.

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „malignes Melanom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.02.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Daten-banken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: DGHO-Onkopedia, NCCN, ESMO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab zusammen 460 Treffer, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon konnten 57 Quellen eingeschlossen und im Volltext überprüft werden. Insgesamt ergab dies 7 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Die nach dem 19.02.2014 im Anwendungsgebiet hinzugekommenen G-BA-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffe Vemurafenib (Neubewertung nach Fristablauf; Beschluss vom 6. März 2014) und Dabrafenib (Beschluss vom 3. April 2014) wurden ergänzend dargestellt.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database
BRAF	Serine/threonine-protein kinase B-Raf (rapidly accelerated fibrosarcoma – isoform B)

IQWiG Berichte / G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2012 [1]</p> <p>Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. (Stand 13.06.2012)</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Population: erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Ergebnis/Fazit: In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweise). Auf der Seite der positiven Effekte wird für das Gesamtüberleben das Ausmaß „erheblich“ erreicht. Auf der Seite der negativen Effekte wird jeweils für die Gesamtrate der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ebenfalls das Ausmaß „erheblich“ erreicht. Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kommt das Institut zu dem Schluss, den Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie von „erheblich“ auf „beträchtlich“ herabzustufen. Die Ergebnissicherheit wird hiervon nicht berührt. Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.</p>
<p>IQWiG, 2013 [2]</p> <p>Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. (Stand 11.12.2013 Neubewertung nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 06.09.2012)</p>	<p>Im Vergleich zum Dossier zur Bewertung von Vemurafenib vom 17.02.2012 legt der pU mit dem Dossier vom 02.09.2013 keine neuen verwertbaren Daten vor. Die vorgelegten Daten haben somit keine Auswirkungen auf die Bewertung des Zusatznutzens vom 13.06.2012. Für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ergibt sich daher unverändert ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin).</p>
<p>G-BA, 2013 [3]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 06.09.2013 befristet.</p>

<p>G-BA, 2014 [4]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib (Neubewertung nach Fristablauf)</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p>IQWiG, 2013 [5]</p> <p>Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. (Stand 23.12.2013)</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Ergebnis/Fazit: Die vom pU präsentierte Datenlage ergab keinen Zusatznutzen von Dabrafenib hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Morbidität (Symptomatik), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Ergebnisse zu weiteren Schadenendpunkten konnten ausschließlich qualitativ interpretiert werden, da insgesamt keine validen Ergebnisse zur Verfügung standen. Auf der Grundlage der verfügbaren Ergebnisse verbleiben für Dabrafenib positive Effekte (jeweils Anhaltspunkt) für die qualitativ bewertete Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems beträchtlich und für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nicht quantifizierbar. Für die weiteren Systemorganklassen („Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dabrafenib. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden, dass der statistisch signifikante Effekt zuungunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung trotzdem bestehen bleiben würde. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Unterschiede aufgrund der Verzerrung zustande kommen. Ein</p>

	<p>größerer Schaden von Dabrafenib ist für diese Endpunkte insgesamt nicht ausgeschlossen.</p> <p>Die fehlenden Effekte auf der Nutzenseite und die beschriebene Unsicherheit auf der Schadenseite führen dazu, dass in der Gesamtschau kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin in der Monotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms bei erwachsenen Patienten abgeleitet werden kann.</p>
<p>G-BA, 2014 [6]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews im Suchzeitraum identifiziert werden.

Systematische Reviews

<p>Fisher, 2010 [7]</p> <p>Clinical Evidence - Malignant melanoma (metastatic)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>What are the effects of chemotherapy for metastatic melanoma? What are the effects of immunotherapy for metastatic melanoma?</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat mit metastasiertem Melanom.</p> <p>Intervention/Komparator: alle, die identifiziert werden können.</p> <p>Endpunkt: nicht vorab definiert.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966 bis 2010.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 systematic reviews, RCTs, or observational studies that met the inclusion criteria.</p> <p>Die eingeschlossenen Publikationen wurden nach GRADE bewertet und dargestellt.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Chemotherapy is given with palliative rather than curative intent for metastatic disease.</p> <ul style="list-style-type: none"> • There is consensus that it is reasonable to give chemotherapy to people with metastatic melanoma. Chemotherapy for metastatic melanoma has been associated with serious adverse effects. However, these tend to be manageable, and it is reasonable to give chemotherapy to people with metastatic melanoma, although there are no good-quality studies to support this view, and only a small proportion of people may benefit. • Dacarbazine or temozolomide are the standard first-line chemotherapy. Both dacarbazine and temozolomide are associated with similar progression-free survival and fewer adverse effects compared with other single-agent or combination chemotherapy. • Combination chemotherapy is no more effective than single-agent chemotherapy at increasing overall survival. • Combination chemotherapy is associated with more adverse effects compared with single-agent chemotherapy. • Immunotherapy (interferon alfa or interferon alfa plus interleukin-2) is unlikely to increase survival when added to chemotherapy, and is associated with influenza-like symptoms and myelosuppression.

Leitlinien

<p>Malignes Melanom</p> <p>S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ [8]</p> <p>Herausgeber: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>S3 – Leitlinie (Detaillierte Angaben zur Methodik im „Report“). Grundlage der Leitlinie: systematische Literaturrecherche und Adaption von bestehenden Leitlinien mit anschließendem Konsensusprozess. Suchzeitraum: bis Juni 2012.</p> <p>Level of Evidence (LoE) nach Oxford:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: left;">Level</td> <td style="text-align: left;">Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen</td> </tr> <tr> <td>1a</td> <td>Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs)).</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall).</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>Alle oder keiner.</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien.</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z.B. < 80 % Nachbeobachtungsrate).</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Ergebnisforschung; Ökologische Studien.</td> </tr> <tr> <td>3a</td> <td>SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien.</td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>Einzelne Fall-Kontroll-Studie.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien).</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“.</td> </tr> </table> <p>GoR - Schema der Empfehlungsgraduierung</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 33%;">Empfehlungsgrad</td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Starke Empfehlung</td> <td>Soll</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Empfehlung</td> <td>Sollte</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Empfehlung offen</td> <td>Kann</td> </tr> </table> <p>Nicht evidenzbasierte Empfehlungen: Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens beantwortet: Angabe von GCP und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein Empfehlungsgrad.</p> <hr/> <p>Medikamentöse Therapie im Stadium IV</p> <p><u>Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF-Inhibitor)</u> Bei BRAF-Inhibitor-sensitiver BRAF-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad A; LoE 1b, Konsensstärke 76%).</p> <p><u>Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT-Inhibitor)</u> Bei c-KIT-Inhibitor-sensitiver c-KIT-Mutation soll die Option einer Therapie mit einem c-KIT-Kinaseinhibitor geprüft werden. (Konsensbasierte Empfehlung GCP, Konsensstärke 88%)</p> <p><u>Immuntherapie im Stadium IV</u> Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden. (Empfehlungsgrad A, LoE 1b, Konsensstärke 79%,).</p> <p><u>Monochemotherapie</u> Die Monochemotherapie mit Dacarbazin ist eine etablierte Systemtherapie und kann Melanompatienten mit nicht</p>	Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen	1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs)).	1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall).	1c	Alle oder keiner.	2a	SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien.	2b	Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z.B. < 80 % Nachbeobachtungsrate).	2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien.	3a	SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien.	3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie.	4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien).	5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“.	Empfehlungsgrad			A	Starke Empfehlung	Soll	B	Empfehlung	Sollte	0	Empfehlung offen	Kann
Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen																																		
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs)).																																		
1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall).																																		
1c	Alle oder keiner.																																		
2a	SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien.																																		
2b	Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z.B. < 80 % Nachbeobachtungsrate).																																		
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien.																																		
3a	SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien.																																		
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie.																																		
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien).																																		
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“.																																		
Empfehlungsgrad																																			
A	Starke Empfehlung	Soll																																	
B	Empfehlung	Sollte																																	
0	Empfehlung offen	Kann																																	

resezierbaren Metastasen angeboten werden. (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1b, Konsensstärke 85%). Die Wirksamkeit von Temozolomid und Fotemustin ist der von Darcabazin äquivalent. (LoE 1b, Konsensstärke 85%).

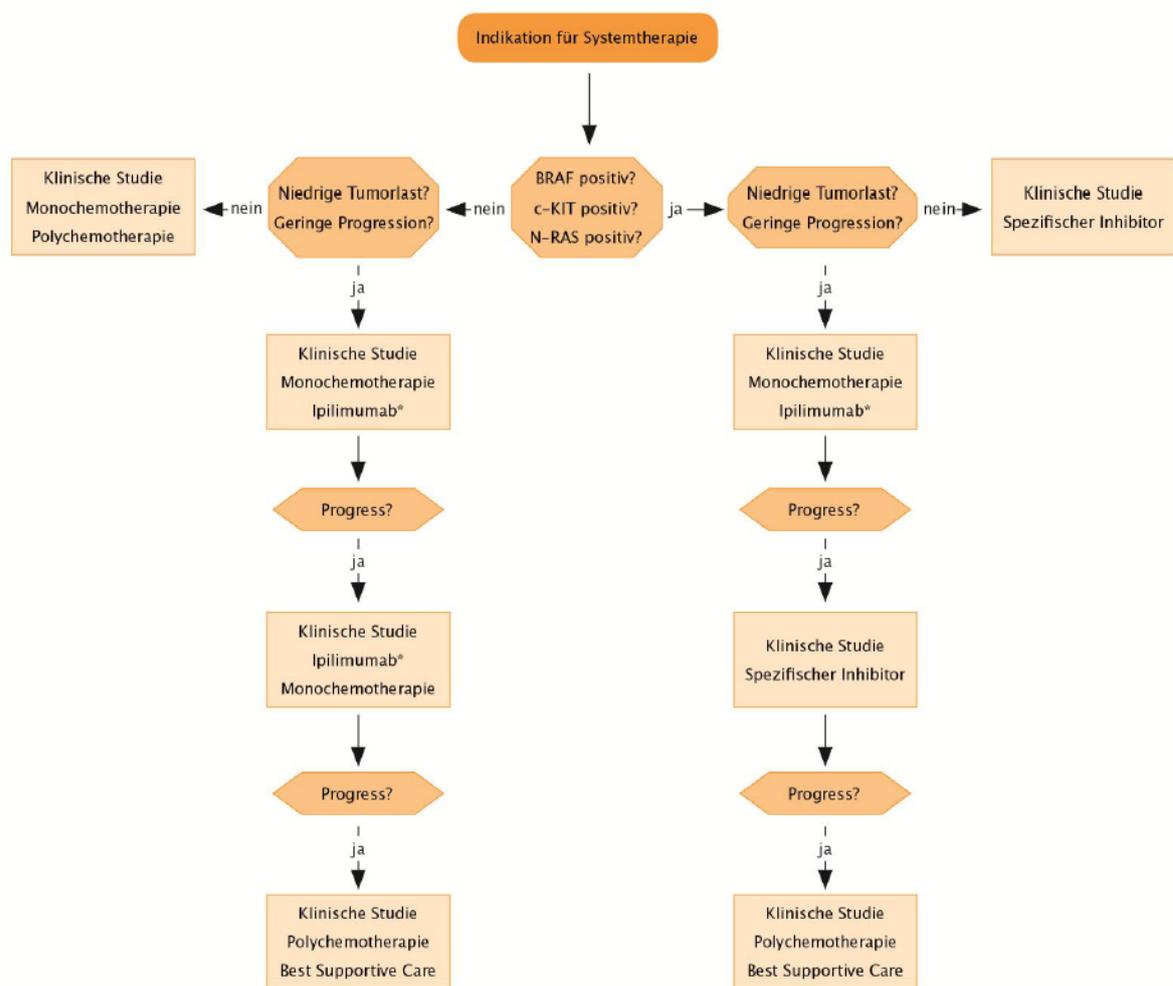
Polychemotherapie

Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert. (Evidenzlevel 1a, Konsensstärke 85%) Patienten mit Tumorprogress unter systemischer Vortherapie oder initial rascher Tumorprogression kann eine Polychemotherapie angeboten werden. (Konsensbasierte Empfehlung GCP, Konsensstärke 84%).

Biochemotherapie

Die aus Polychemotherapie in Kombination mit Interferon-alpha und Interleukin 2 bestehende Biochemotherapie soll heute nicht mehr eingesetzt werden, da einer hohen Toxizität unsichere Vorteile hinsichtlich des Überlebens gegenüberstehen. (Empfehlungsgrad 0, LoE 1b, Konsensstärke 85%).

Abbildung: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resektablen Stadium III.



(keine Angaben zum Empfehlungsgrad oder Evidenzlevel)

Marsden, 2010 [9] Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma	1. Fragestellung This is an updated guideline prepared for the British Association of Dermatologists (BAD).
	2. Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Literaturrecherche und Konsensusprozess Suchzeitraum Suchzeitraum: Literaturrecherche 2000 – 2010 LoE und GoR: nicht definiert in der vorliegenden Publikation, aber Verweis auf etablierte Verwendung in den anderen Leitlinien der BAD. (Hinweis: Where no level is quote the evidence is to be regarded as representing Level IV, i.e. a consensus statement).
	<u>Metastatic Disease:</u> No systemic therapy has been shown to extend survival significantly. Dacarbazine is standard chemotherapy outside a clinical trial, although its benefits are limited, and it is ineffective in brain metastases (Level IIa, Grade C). The oral dacarbazine derivative temozolomide has greater central nervous system (CNS) penetration but has not shown significant clinical advantages over dacarbazine in two multicentre clinical trials. Biochemotherapy (the addition of biologically active agents such as interferon-a and interleukin-2 to chemotherapy) increases response rates and toxicity but does not significantly increase overall survival. The same is true for combination chemotherapy, and so this is not recommended other than in highly selected patients in whom palliation is dependent upon maximizing response in symptomatic deposits.

Folgende, aktuelle Leitlinien empfehlen zielgerichtete Therapien beim metastasierten Melanom, wurden jedoch in der obigen Übersicht nicht dargestellt, da sie nicht den methodischen Anforderungen entsprechen:

- DGHO, 2013 [10]
- Garbe, 2012 für European Dermatology Forum [11]
- Dummer, 2012 für ESMO [12]
- Dummer, 2011[13]
- Coit, 2013 für NCCN [14]

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library am 19.02.2014

Suchschritt	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
2	"melanoma*":ti,ab,kw
3	"skin cancer*":ti,ab,kw or "cutaneous neoplasm*":ti,ab,kw or "cutaneous sarcoma*":ti,ab,kw or "skin tumor*":ti,ab,kw or "skin tumour*":ti,ab,kw
4	metastatic* or metastas*":ti,ab,kw or advanced*":ti,ab,kw or "malignant":ti,ab,kw or unresectable*":ti,ab,kw
5	#1 or #2 or #3
	#5 and #4
5	#6 from 2009 to 2014

SR, HTAs PubMed am 19.02.2014

#	Suchfrage
1	"Melanoma"[Mesh]
2	Melanoma*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
4	(((((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract])
5	#3 AND #4
6	((#1) OR #2) OR #5
7	metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR maligne[Title/Abstract]
8	(#6) AND #7
9	#8 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
10	(#8) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
11	(#9) OR #10
12	(#11) AND ("2009/02/01"[PDAT] : "2014/02/19"[PDAT])

Leitlinien in PubMed am 19.02.2014

Suchschritt	Suchfrage
1	"Melanoma"[Mesh]
2	Melanoma*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
4	(((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract]
5	#3 AND #4
6	((#1) OR #2) OR #5
7	metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR maligne[Title/Abstract]
8	(#6) AND #7
14	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
15	(#14) AND ("2009/02/01"[PDAT] : "2014/02/19"[PDAT])

Literatur:

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version: 1.0. Stand: 13.06.2012. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012;
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-34, Dossierbewertung vom 16.12.2013). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr.199): https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 21.02.2014.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 6. September 2012. Berlin (Ger): G-BA 2012; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1560/>, Zugriff am 19.02.2014.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 6. März 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1943/>, Zugriff am 07.04.2014.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-35, Dossierbewertung vom 02.01.2014. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014; (IQWiG-Berichte - Nr. 203): https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 21.02.2014.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 3. April 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1968/>, Zugriff am 07.04.2014.
7. Fisher RA, Larkin J. Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2010; 2010
8. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, S3-Leitlinie, Version.1.1. AWMF Leitlinien-Register Nr.032/024OL. Berlin (DE): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V 2013; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024k_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf, Zugriff am 07.03.2013.
9. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010; 163 (2): 238-56.

Informatorisch:

10. Keilholz U, Brossart P, Gerger A, Mackensen A, Peschel C, Schadendorf D, Schlaepfli M, Wörmann B, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (OeGHO). Melanom: Leitlinie. Berlin (Ger): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2013; <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom/melanom.pdf>, Zugriff am 07.03.2013.
11. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont AM. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. Eur J Cancer 2012; 48 (15): 2375-90.<http://www.sfdermato.org/doc/EuropeanGuidelineCM-V8-06-09-2012.pdf> , Zugriff am 16.10.2012.
12. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91.
13. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von MR. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Swiss Med Wkly 2011; 141 w13320.
14. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, III, Daud A, Dimairo D, Fleming MD, Guild V, Halpern AC, Hodi FS, Jr., Kelley MC, Khushalani NI, Kudchadkar RR, Lange JR, Lind A, Martini MC, Olszanski AJ, Pruitt SK, Ross MI, Swetter SM, Tanabe KK, Thompson JA, Trisal V, Urist MM, McMillian N, Ho M. Melanoma, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2013; 11 (4): 395-407.